

Mélanome cutané : thérapies ciblées per os et immunothérapies spécifiques IV

En bref

Marie-Caroline HUSSON

Rédactrice en chef

En bref

Les mélanomes sont des tumeurs qui se développent à partir des mélanocytes de la peau, cellules produisant la mélanine responsable de la pigmentation de la peau qui joue un rôle protecteur vis-à-vis des UV du soleil. Dans certaines circonstances, comme des expositions répétées aux UV, les mélanocytes se multiplient de manière anarchique formant un mélanome. La forte augmentation de son incidence en fait aujourd'hui un problème de santé publique.

On distingue **4 principaux types anatomocliniques** :

- le mélanome superficiel extensif (70 % des mélanomes), principalement chez les personnes à peau claire ;
- le mélanome nodulaire (15 %) de croissance rapide ;
- les mélanomes lentigineux caractérisés par une phase de croissance lente : le mélanome acrolentigineux et le lentigo malin de Dubreuilh qui siège sur les zones photo-exposées et survient chez les personnes âgées.

Il existe aussi des **mélanomes extracutanés**, sur les muqueuses ou intraoculaire.

Les mécanismes à l'origine de l'apparition d'un mélanome ne sont pas complètement élucidés. Il existe des facteurs de risque internes constitutifs de l'individu, des mutations génétiques et l'exposition au soleil ou aux UV artificiels largement décrite comme un facteur environnemental important.

La stratégie thérapeutique dépend de plusieurs caractéristiques comme la localisation, la ou les mutation(s), des facteurs propres au malade (âge, interactions médicamenteuses, antécédents médicaux). **A un stade précoce** (stade I), le mélanome est curable par la seule chirurgie. **A un stade avancé** (stade II et III) où la chirurgie ne suffit plus, la prise en charge est surtout médicamenteuse. Les traitements dits « historiques » comprennent les nitroso-urées alkylants -

carmustine, lomustine, fotémustine -, la dacarbazine qui a longtemps été le traitement de 1^{ère} ligne dans les formes disséminées, ainsi que les interférons alfa comme traitement médicamenteux adjuvant post-chirurgical.

De nouveaux médicaments ont été développés, notamment

- **les thérapies ciblées** qui ciblent directement la tumeur : anti-BRAF (vémurafénib, dabrafénib et encorafénib) en monothérapie ou en association et anti-MEK ;
- **les immunothérapies spécifiques** qui sont des anticorps monoclonaux, aussi appelés inhibiteurs de check-point : anti-CTLA-4 (ipilimumab indiqué dans le mélanome avancé en monothérapie chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans ou en association au nivolumab chez l'adulte) et anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab).

Selon le traitement administré, immunothérapie ou chimiothérapie, **la toxicité** diffère. Certains effets indésirables sont réversibles, d'autres peuvent entraîner le décès en l'absence de traitement adéquat. Ils apparaissent généralement au cours des premiers mois de traitement, parfois dès la 1^{ère} dose ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

La fatigue est l'effet indésirable signalé le plus souvent quel que soit le type de traitement.

Les autres effets sont cutanés, endocriniens (dysthyroïdie, hypophysite, diabète), digestifs (colite due à l'anti-CTLA-4), hépatiques, ou pulmonaires (lors de traitement antiPD-1/anti-PD-L1).

Beaucoup de recherches sont en cours dans le traitement adjuvant, le traitement néo-adjuvant ou le traitement de la maladie métastatique.

Mots-clés : dabrafénib, encorafénib, immunothérapie spécifique IV, ipilimumab, mélanome cutané, nivolumab, pembrolizumab, thérapie ciblée orale, vémurafénib.

Abstract. Melanomas: targeted oral therapies and specific IV immunotherapies

Melanomas are tumors that develop from the melanocytes of the skin, cells that produce melanin responsible for the pigmentation of the skin which plays a protective role against UV rays from the sun. Under certain circumstances, such as repeated exposure to UV, the melanocytes multiply in an anarchic manner forming a melanoma. The sharp increase in its incidence makes it a public health problem today. **There are 4 main anatomoclinical types of cutaneous melanoma.** They could be also **extracutaneous**, on the mucous membranes or intraocular.

The mechanisms behind the onset of melanoma are not fully understood. There are internal risk factors constituting the individual, genetic mutations and exposure to the sun or artificial UV rays widely described as an important environmental factor.

The therapeutic strategy depends on several characteristics such as the location, the mutation (s), factors specific to the patient (age, drug interactions, medical history). **At an early stage** (stage I), melanoma is curable by surgery alone. **At an advanced stage** (stage II and III) where surgery is no longer sufficient, the management is mainly medicinal. The so-called "historical" treatments include alkylating nitroso-ureas - carmustine, lomustine, fotémustine -, dacarbazine which has long been the first-line treatment in disseminated forms, as well as alfa interferons as adjuvant post-surgical drug treatment.

New drugs have been developed, in particular - **targeted oral**

therapies that directly target the tumor: anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib and encorafenib) as monotherapy or in combination and anti-MEK;

- **specific IV immunotherapies** which are monoclonal antibodies, also called checkpoint inhibitors: anti-CTLA-4 (ipilimumab indicated for advanced melanoma as monotherapy in adults and adolescents ≥ 12 years old or in combination with nivolumab in adults) and anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab).

Depending on the treatment administered, immunotherapy or chemotherapy, **the toxicity** differs. Some side effects are reversible, others can lead to death without proper treatment. They usually appear during the first months of treatment, sometimes as early as the 1st dose or several months after stopping treatment. **Tiredness** is the most common side effect reported regardless of the type of treatment.

The other effects are cutaneous, endocrine (dysthyroidism, hypophysitis, diabetes), digestive (colitis due to anti-CTLA-4), hepatic, or pulmonary (during antiPD-1 / anti-PD-L1 treatment).

Much research is underway in adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, or treatment of metastatic disease.

Keywords: dabrafenib, encorafenib, ipilimumab, melanoma, nivolumab, pembrolizumab, specific IV immunotherapy, targeted oral therapy, vémurafénib.