

MÉLANOMES MÉTASTATIQUES : L'ARSENAL S'ENRICHIT

De nouveaux médicaments et associations arrivent en pratique clinique et requièrent la participation des praticiens libéraux à la gestion des effets secondaires.



La révolution des traitements du mélanome, amorcée en 2010, se poursuit et transforme la conduite thérapeutique.

Les anti-BRAF sont indiqués pour les mélanomes métastasés ayant une mutation BRAF. Malheureusement, un échappement apparaît inéluctable après quelques mois. L'association d'un anti-MEK permet de prolonger l'efficacité et des études de phase II et de phase III ont montré que le taux de survie sans progression était pratiquement doublé grâce à cette association. L'inconvénient est la survenue d'effets secondaires de stade 3 ou 4 dans 50 % des cas. Cette association devrait recevoir l'AMM en France très prochainement et devrait être de plus en plus souvent prescrite aux patients ayant une mutation BRAF, en l'absence de contre-indication. Point important : « *il ne faut jamais prescrire un anti-BRAF dans l'attente des résultats du génotypage, car ces médicaments risquent d'entraîner une aggravation en l'absence de mutation BRAF* », a rappelé le P^r Marie-Thérèse Leccia (CHU de Grenoble). Quant à la tolérance, elle a tendance à s'améliorer au fil du temps. « *Il est important d'en informer les patients* », a souligné le P^r Bernard Guillot (CHU de Montpellier). Par ailleurs le profil de tolérance est différent pour les deux inhibiteurs de BRAF, ce qui justifie un changement de molécule en cas d'effets secondaires importants.

Les inhibiteurs de check-point anti-PD1 ont obtenu l'AMM en France en première ligne, qu'il y ait ou non une mutation BRAF. Il est donc possible de prescrire ces médicaments aux patients qui n'ont pas eu de biopsies. Le taux de réponse est de 35 à 40 % et le taux de survie globale atteint 60 % à un an. Le taux de survie à deux ans est de l'ordre de 50 %. « *Les anti-PD1 entraînent une réponse plus importante et plus rapide que l'ipilimumab, avec moins d'effets secondaires,* résume le P^r Brigitte Dréno (CHU de Nantes). *Leur prescription devrait exploser.* »

La FDA vient d'octroyer une extension d'autorisation à l'anti CTLA4 ipilimumab en situation adjuvante, à la dose de 10 mg/kg, donc bien supérieure à la dose utilisée en Europe (3 mg/kg). Cependant cette décision est fondée uniquement sur la survie sans rechute dans l'étude EORTC de phase 3, l'analyse de la survie globale n'étant pas encore disponible. Par ailleurs, les effets secondaires sont importants à cette dose et 5 décès liés au traitement ont été constatés dans le groupe de 475 patients traités par ipilimumab.

L'association anti-PD1 et ipilimumab devrait arriver en 2016. Le taux de survie à deux ans atteint 70 %, et le taux de réponses complètes 16 % avec un suivi de 14 mois. « *C'est un véritable bond en avant* », souligne le P^r Dréno. Mais, comme avec l'association anti-BRAF et anti-MEK, 50 % des patients ont des effets secondaires de stade 3 ou 4.

La toxicité et le coût faramineux de ces associations sont deux facteurs limitants majeurs. La tolérance est bien meilleure dans les centres ayant l'habitude de gérer ces effets secondaires. Faut-il labelliser des centres qui seraient les seuls habilités à prescrire ces traitements combinés ? Une réflexion doit être menée sur ce sujet.

Coup dur pour la vaccination contre le mélanome, les résultats de l'étude internationale Derma sur le vaccin Mage-A3 viennent de tomber et sont non significatifs, tant sur la survie sans récurrence que sur la survie globale. En revanche, l'immunothérapie oncolytique T-VEC a reçu l'autorisation de la FDA. Il s'agit d'un virus herpès délété de sa partie active, dans lequel on a introduit le gène du facteur de croissance des macrophages (GM-CSF). Ce vaccin, injecté dans la tumeur, cumule deux effets : un effet oncolytique exercé par le virus lui-même et une stimulation de l'immunité antitumorale par le GM-CSF. Il s'adresse aux patients ayant des métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires non résecables.

Face à l'essor fantastique de ces nouveaux traitements, il manque encore des arbres décisionnels clairs. « *Nous sommes en train d'y travailler* », confie le P^r Dréno. Cependant, pour certains traitements, le prix et l'ASMR ne seront fixés qu'en 2016.

Ces traitements oraux impliquent une participation active des praticiens libéraux, dermatologues, mais aussi médecins généralistes, pour prendre en charge les effets secondaires cutanés et systémiques. Des formations continues sont organisées, utiles pour se familiariser avec ces nouvelles formes de traitement. Par ailleurs, le site du réseau mélanome ouest (<http://reseau-melanome-ouest.com>) propose des informations actualisées sur le mélanome et ses traitements.

Enfin, malgré les efforts de prévention, il est important de remarquer que l'incidence du mélanome continue à progresser en France. Les données actuelles tendent à distinguer des formes à évolution lente, avec des survies pouvant atteindre 10 ou 15 ans après le diagnostic, même en cas de métastases, et des formes à évolution rapide, qui vont entraîner le décès en quelques mois.

D'après la session de FMC « Les nouveaux traitements dans le mélanome métastatique : en quoi modifient-ils la prise en charge de nos patients ? »