

# ACTUS JDP 2015



PARTAGEONS L'ACTUALITÉ EN DERMATOLOGIE !

## QUOI DE NEUF EN ONCODERMATOLOGIE 2015, L'ANNÉE DU CHOIX DES THÉRAPEUTIQUES

**La multiplication des molécules actives impose de développer des essais complexes de stratégie thérapeutique.**



**Le mélanome reste en 2015 au centre de toutes les attentions. Après cinq années d'innovations thérapeutiques exceptionnelles, la question se pose aujourd'hui des traitements combinés ou séquentiels.** Le taux de survie globale à un an des patients traités par l'un des deux anti-PD-1 disponible est d'environ 70 %, avec un taux de réponse de 30 à 40 % selon la molécule. Associer les inhibiteurs de check-point immunologiques anti PD-1 et anti CTLA-4 paraît logique puisque ces médicaments n'agissent pas au même niveau de l'immunité antitumorale. Des études de phase II et III indiquent l'efficacité de ces stratégies avec des taux de réponse de 50 à 60 %. Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles. L'association de deux inhibiteurs de check-point se fait malheureusement au prix d'une toxicité accrue, les effets digestifs (diarrhée/colite) étant au premier plan.

Une résistance aux anti-BRAF apparaît de manière inéluctable après une médiane d'environ 7 mois, lorsque ces médicaments sont donnés en monothérapie aux patients

ayant une mutation BRAF. En 2014, des résultats préliminaires indiquaient déjà que l'association d'un anti-MEK à l'anti-BRAF permet de retarder cet échappement. La supériorité de l'association est confirmée cette année avec des résultats consolidés qui montrent un bénéfice clinique réel avec des taux de survie à un an de l'ordre de 70 à 80 % et de survie à deux ans de l'ordre de 50 %. D'autres études soulignent l'importance de prescrire d'emblée cette association. En effet, le taux et la durée de réponse sont très faibles lorsque l'anti-MEK n'est associé qu'après échappement à l'anti-BRAF.

**Si le carcinome épidermoïde avancé reste le « parent pauvre » de la recherche thérapeutique, en revanche, de nouvelles options sont apparues pour le traitement de la kératose actinique.** L'ingénol mebutate topique a l'AMM pour le traitement de surfaces ne dépassant pas 25 cm<sup>2</sup>. Une étude démontre qu'il est possible de traiter en même temps deux zones de 25 cm<sup>2</sup>, sans perte d'efficacité. Prudence quand même, pour ce médicament, qui vient de faire l'objet d'une mise en garde de la FDA, rappelant qu'il ne doit pas être appliqué dans les zones péri-orificielles en raison d'un risque de réactions allergiques sévères et d'infections ophtalmiques.

Aucun traitement ne permet de faire disparaître durablement les kératoses actiniques. D'où l'intérêt de disposer de plusieurs modalités de traitement préventif de leur transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés. Selon une étude de phase III, la vitamine B3 par voie orale diminue de 23 % le risque de carcinome cutané à un an et celui de kératose actinique de 13 %. Ces résultats peuvent paraître modestes, mais ce traitement est simple et très bien toléré.

**Le carcinome basocellulaire (CBC) fait également l'objet d'un grand nouveau thérapeutique.** La voie SHH est impliquée dans 90 % des cas de carcinomes basocellulaires sporadiques et dans le syndrome de Gorlin, ce qui en fait une cible d'intérêt pour le traitement des CBC avancés. Les données consolidées sur le vismodégib, inhibiteur de la voie hedgehog, confirment un taux de réponse de l'ordre de 66 %, avec une réponse complète pour environ un tiers des patients. Point noir : près de trois quarts des personnes traitées souffrent de myalgies ou de dysgueusies/agueusies pouvant se montrer invalidantes. Une alopecie est observée dans plus de 60 % des cas.

**Les cancers cutanés rares sont exclus de la recherche clinique conventionnelle.** Un gros effort a été fait par le groupe de cancérologie cutanée de la SFD pour mettre en place, en collaboration avec l'Inca, la base de données CaRaDerm (cancers rares dermatologiques) afin de mieux comprendre ces cancers et améliorer leur prise en charge.

**Le traitement des lymphomes cutanés reste décevant.** Deux études ouvrent de nouvelles pistes. Dans un essai ouvert de phase II, le brentuximab, une chimiothérapie vectorisée par un anticorps monoclonal anti-CD30, a entraîné une réponse objective chez 38 des 48 patients traités par ce médicament, complète dans 17 cas. La toxicité est représentée essentiellement par des neuropathies périphériques. Dans une autre étude de phase II, une réponse partielle a été observée avec le mogamulizumab, anticorps anti-CCR4, chez 3 des 8 patients traités et une stabilisation chez 4 autres.

*D'après la communication de Nicolas Meyer (Université Paul Sabatier et Institut Universitaire du Cancer, Toulouse)*