

THÉRAPEUTIQUE

Comment traiter le mélanome ?

La chirurgie est le traitement de référence des mélanomes. Dans les stades avancés ou métastatiques, la prise en charge repose sur l'immunothérapie ou les thérapies ciblées, ce qui a considérablement modifié le pronostic.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge du mélanome dépend du stade d'évolution de la tumeur. Elle découle de l'actualisation des recommandations européennes en 2022*.

Objectifs

• Face à une tumeur localisée et résectable, le traitement a pour but de guérir

le patient et de limiter le risque de récurrence.

• Aux stades les plus avancés, l'objectif est de limiter la progression, d'augmenter la survie globale et d'améliorer la qualité de vie des patients.

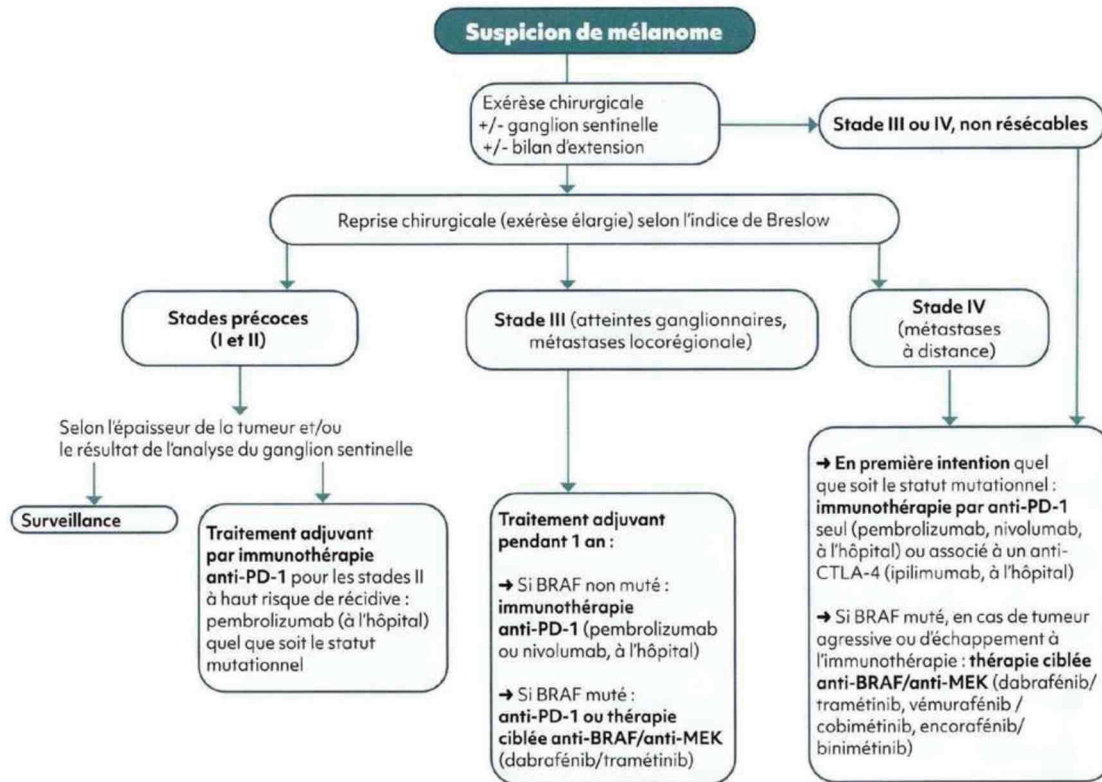
Traitement chirurgical

• La chirurgie constitue le traitement de référence des mélanomes et repose sur une exérèse complète, à l'exception

de certaines situations qui, du fait de la taille ou de la localisation de la tumeur, font discuter de l'intérêt de la réalisation d'une biopsie.

• Après l'exérèse initiale, qui permet d'établir le diagnostic et de déterminer les caractéristiques pronostiques de la tumeur, une reprise chirurgicale plus large est le plus souvent réalisée avec des marges adaptées à l'épaisseur du mélanome (indice de Breslow, voir p. 3).

PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME



Source : d'après « European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2 : Treatment, update 2022 », Garbe C. et coll., European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European journal of cancer, 2022.

• L'identification du ganglion sentinelle, qui a essentiellement une valeur pronostique, peut être recommandée en cas de mélanome ulcéré quel que soit le stade ou de mélanome avec un indice de Breslow supérieur à 1 mm, lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé. Son intérêt est discuté dans les cas où l'indice de Breslow est compris entre 0,8 et 1 mm. Quand le ganglion sentinelle est atteint, le curage ganglionnaire n'est plus recommandé car cette procédure n'a pas démontré de bénéfices en matière de survie globale et est associée à une morbidité plus importante.

Traitement adjuvant

• L'objectif est d'éviter ou de retarder une rechute après exérèse complète. Ce traitement repose sur l'immunothérapie ou les thérapies ciblées prescrites pour une durée de 1 an.

• L'immunothérapie est fondée, dans le traitement adjuvant, sur les anti-PD-1 (pembrolizumab, Keytruda ; nivolumab, Opdivo), médicaments hospitaliers.

• Les thérapies ciblées ont recours à l'association d'un inhibiteur BRAF (anti-BRAF) avec un inhibiteur MEK (anti-MEK). Seule l'association dabrafénib (anti-BRAF)/tramétinib (anti-MEK) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en traitement adjuvant.

• **Au stade III résécable**, le choix entre immunothérapie et thérapie ciblée est notamment fonction du statut mutationnel du gène BRAF : en l'absence de mutation BRAF, seule une immunothérapie par anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) est indiquée. En présence d'une mutation BRAF, les patients peuvent bénéficier d'une immunothérapie par anti-PD-1 ou d'une thérapie ciblée. En l'absence d'étude comparant ces deux stratégies, il n'est pas possible de recommander l'un de ces traitements plutôt que l'autre.

• **Au stade II à haut risque de récurrence**, l'immunothérapie par pembrolizumab a obtenu, début 2023, une **autorisation d'accès précoce**.

Mélanomes non résécables et stade métastatique

• L'objectif est de contrôler le plus longtemps possible la maladie. Le traitement est poursuivi tant qu'il y a un bénéfice clinique ou que la toxicité est tolérable pour le patient.

• Une immunothérapie par anti-PD-1

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET CONTRACEPTION

Immunothérapie et thérapies ciblées ne sont pas recommandés en cas de grossesse et d'allaitement.

Immunothérapie. Une contraception efficace est nécessaire. Elle doit être poursuivie 4 à 5 mois au moins après l'arrêt du traitement selon les molécules.

Thérapies ciblées. Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et doit être poursuivie après son arrêt pendant 1 à 6 mois au moins selon les molécules. L'efficacité d'une contraception hormonale pouvant être diminuée par les thérapies ciblées, une contraception mécanique, en complément ou en alternative, doit être utilisée.

seul (nivolumab ou pembrolizumab) ou associé à un anti-CTLA-4 (ipilimumab) – ce qui améliore la réponse au traitement –, est privilégiée quel que soit le statut mutationnel.

• Si une mutation BRAF est présente, une thérapie ciblée est proposée en cas d'échappement à l'immunothérapie ou de tumeur agressive (voir « Point de vue » p. 9). Trois associations sont alors indiquées : vémurafénib (Zelboraf) + cobimétinib (Cotellic), dabrafénib (Tafinlar) + tramétinib (Mekinist) ou encorafénib (Braftovi) + binimétinib (Mektovi).

Autres thérapies

• Une chimiothérapie est un recours possible en 3^e ou 4^e ligne selon l'état général du patient. Elle repose généralement sur un agent alkylant (dacarbazine ou fotémustine, médicaments hospitaliers, notamment).

• Une radiothérapie peut être indiquée en traitement palliatif.

Suivi

• Les mesures de photoprotection sont essentielles. Le patient est aussi éduqué à la surveillance de l'évolution d'un naevus et à l'autopalpation ganglionnaire dans le but d'intervenir rapidement si besoin (voir « Conseils associés » p. 14).

• Le suivi médical post-traitement est mis en place à vie : aux stades I, il est clinique essentiellement, fondé sur l'examen médical complet du corps tous les 6 mois pendant 5 ans généralement puis annuellement à vie. Au stade II, la surveillance est clinique, tous les 3 mois durant 5 ans, et échographique

(échographie locorégionale) tous les 3 à 6 mois. Elle se poursuit ensuite au moins annuellement à vie.

• Aux stades III et IV : le suivi clinique et par imagerie est pluriannuel, à vie.

TRAITEMENTS

Immunothérapie

• Elle favorise la destruction de la tumeur en restaurant l'activité antitumorale des lymphocytes T.

• L'anti-CTLA-4 (ipilimumab) est le premier traitement à avoir démontré un bénéfice en matière de survie globale dans les mélanomes de stades avancés. Les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) se sont ensuite révélés plus efficaces et moins toxiques. L'association anti-PD-1/anti-CTLA-4 augmente l'efficacité mais avec une toxicité plus importante.

• L'immunothérapie est administrée par voie intraveineuse en perfusion en milieu hospitalier toutes les 2, 3 ou 6 semaines.

• Une évaluation des paramètres biologiques, notamment des fonctions hépatiques et thyroïdiennes, doit être réalisée avant le début du traitement ainsi qu'avant chaque administration. ...

* « European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1 et 2 : Diagnostics, Treatment, update 2022 ».

AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE

Dispositif thérapeutique exceptionnel et temporaire permettant à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier du remboursement d'un traitement non autorisé dans une indication thérapeutique précise.

Effets indésirables

- La fatigue est fréquente avec les anti-PD-1.
- Les effets indésirables immunomédiés résultent de la levée d'inhibition des lymphocytes T au niveau de différents organes. Ils apparaissent généralement dans les 8 à 12 premières semaines de traitement mais peuvent aussi survenir après son arrêt. Leur prise en charge repose, selon le cas, sur la suspension de l'immunothérapie et, en cas de toxicités de grade 3 ou 4, sur l'administration d'une corticothérapie ou, dans les formes les plus sévères, d'un immunosuppresseur plus puissant (anti-TNF- α , mycophénolate, par exemple).
- Il s'agit principalement d'effets cutanés, gastro-intestinaux, hépatiques et endocriniens. Les effets indésirables cutanés (éruption lichénoïde, prurit, vitiligo, psoriasis) apparaissent les premiers et plus particulièrement avec les anti-CTLA-4. Ils sont rarement graves.
- La toxicité digestive (plus fréquente avec l'anti-CTLA-4) peut se manifester par des diarrhées parfois sévères ou une colite immunomédiée (douleurs abdominales intenses, diarrhée plus de 6 fois par jour, fièvre et amaigrissement rapide), voire une perforation colique.
- Parmi les toxicités endocriniennes, la thyroïdite est la plus fréquente. Une atteinte pancréatique est plus rare

L'ESSENTIEL

- Le traitement du mélanome est essentiellement chirurgical et repose chaque fois que possible sur l'exérèse complète de la tumeur.
- Un traitement adjuvant est indiqué aux stades avancés résecables et, depuis début 2023, dans certains cancers localisés (stade II) à haut risque de récurrence. Il repose, selon le cas, sur l'immunothérapie (à l'hôpital) ou, chez les patients ayant une mutation BRAF, sur une thérapie ciblée anti-BRAF/anti-MEK.
- Aux stades non résecables ou métastatique, l'immunothérapie est recommandée en première ligne. Une thérapie ciblée anti-BRAF/anti-MEK est préférée chez les patients présentant une mutation BRAF en cas de cancer agressif, car plus rapidement efficace que l'immunothérapie.
- L'immunothérapie peut exposer à des effets indésirables endocriniens irréversibles (thyroïdite, notamment). Les toxicités cardiovasculaires et ophtalmiques des thérapies ciblées font l'objet d'une surveillance rapprochée.

mais possible. Ces atteintes endocriniennes sont irréversibles. De nombreuses autres toxicités sont décrites (hépatiques, cardiaques, neurologiques, pulmonaires, hématologiques, etc.).

Thérapies ciblées

Trois combinaisons anti-BRAF et anti-MEK sont utilisées : vémurafénib/cobimétinib, dabrafénib/tramétinib et encorafénib/binimétinib. Elles augmentent la réponse antitumorale par

rapport à une monothérapie anti-BRAF et en améliorent le profil de tolérance vis-à-vis des effets indésirables dermatologiques, entre autres. A l'inverse, d'autres effets indésirables sont augmentés, notamment cardiovasculaires et ophtalmiques.

Effets indésirables

Anti-BRAF. Ils sont associés à une toxicité dermatologique élevée : éruptions cutanées parfois sévères, réactions de photosensibilité, alopecie,

Principales interactions

Association contre-indiquée/Association déconseillée

Molécule	Médicament associé	Risque
Anti-BRAF : vémurafénib, dabrafénib, encorafénib	Contraceptifs œstroprogestatifs	Diminution des concentrations plasmatiques des contraceptifs et risque d'échec de la contraception
	Inducteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis, etc.)	Diminution des concentrations plasmatiques des anti-BRAF
Dabrafénib, encorafénib, cobimétinib	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, kétoconazole, itraconazole, télithromycine, clarithromycine, pamplemousse, etc.)	Augmentation des concentrations plasmatiques des anti-BRAF
Vémurafénib	Substrats du CYP1A2 (agomélatine, duloxétine, mélatonine, théophylline, etc.)	Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2

Sources : base de données publique des médicaments ; thésaurus des interactions médicamenteuses, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), octobre 2020.

hyperkératoses bénignes (dont un syndrome main-pied), mais aussi malignes avec un risque de carcinome épidermoïde cutané. Fatigue, nausées, vomissements, arthralgies, uvéites et allongement de l'intervalle QT sont également rapportés, ainsi que des cas de fièvre sous dabrafénib.

Anti-MEK. Ils sont notamment à l'origine d'effets indésirables cardiovasculaires (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, augmentation de la pression artérielle, en particulier pour le tramétinib et le cobimétinib) et rétinien avec un risque de décollement rétinien ou d'occlusion de la veine rétinienne. Ils exposent également à une élévation de la créatine phosphokinase (CPK), voire à une rhabdomyolyse (rarement), à une pneumopathie interstitielle, à des hémorragies et, pour le tramétinib, à de la fièvre.

Associations anti-BRAF et anti-MEK. Elles permettent de diminuer des effets indésirables dermatologiques dont l'alopécie, le syndrome main-pied, les réactions de photosensibilité, les carcinomes épidermoïdes. D'autres sont en revanche augmentés, notamment la fièvre sous dabrafénib/tramétinib, les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ou la fatigue.

Surveillance et gestion

Ces effets indésirables justifient notamment un examen clinique dermatologique à chaque consultation pour détecter les cas de carcinomes épidermoïdes. Toutes les toxicités décrites sont généralement d'intensité modérée et réversibles. Lorsque c'est nécessaire, l'interruption ou la réduction des doses des deux traitements est généralement requise.

Interactions

Elles sont très nombreuses contrairement à l'immunothérapie qui ne fait pas l'objet d'interactions majeures. Outre les interactions médicamenteuses mentionnées dans le tableau (page 8), certaines associations sont à prendre en compte. Le vémurafénib, à la fois inducteur de certaines isoenzymes et inhibiteurs d'autres, peut diminuer les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs

POINT DE VUE



PRE GAËLLE QUÉREUX,

cheffe du service de dermatologie du CHU de Nantes, présidente de la [Société française de dermatologie](#)

L'immunothérapie est-elle plus efficace que les thérapies ciblées ?

Tout dépend du stade du mélanome. Aux stades métastatiques, l'immunothérapie est clairement

le traitement de première intention, quel que soit le statut BRAF, sauf en cas de masse tumorale importante et de cinétique très rapide de la tumeur ou de métastases cérébrales symptomatiques. Dans ce cas, les thérapies ciblées, plus rapidement efficaces, sont préférées, mais leur durée de réponse est souvent plus courte. En traitement adjuvant au stade III chez des patients présentant une mutation BRAF, le choix entre immunothérapie et thérapie ciblée dabrafénib/tramétinib se discute : l'efficacité des deux options thérapeutiques semble comparable, mais il faut tenir compte des conditions d'administration du traitement pour le patient (perfusion ou voie orale) et, bien sûr, des effets indésirables, notamment des troubles endocriniens potentiels sous immunothérapie qui peuvent être définitifs. Dans le stade II à haut risque de récurrence, l'immunothérapie par pembrolizumab a également prouvé son efficacité pour limiter l'évolution vers un stade ganglionnaire.

Où en sont les essais cliniques ?

Ceux portant sur les associations immunothérapie et thérapies ciblées se sont révélés, pour la majorité d'entre eux, décevants. En revanche, la combinaison anti-PD-1 et anti-LAG-3 (voir paragraphe « Perspectives »), moins toxique que l'association anti-PD-1/anti-CTLA-4, s'annonce très prometteuse, tout comme le lenvatinib (Kisplyx), un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases, en association avec le pembrolizumab.

Quant aux essais cliniques portant sur l'immunothérapie en situation néoadjuvante, ils sont encourageants. Ce traitement devrait prendre à l'avenir une place importante chez des patients atteints d'un mélanome avec métastase ganglionnaire. L'objectif ici n'est pas forcément de réduire la masse tumorale avant la chirurgie, comme avec une chimiothérapie néoadjuvante, mais de créer une réponse immune antitumorale plus profonde due au fait que la tumeur est justement toujours en place et que les antigènes tumoraux sont présents en quantité importante.

(ciclosporine et tacrolimus, par exemple). Son association avec de puissants inhibiteurs enzymatiques doit se faire avec prudence. Le dabrafénib, inducteur enzymatique, expose à de nombreuses interactions (se référer à sa monographie). Associé aux antiagrégants plaquettaires, aux anticoagulants ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le cobimétinib peut augmenter le risque hémorragique. Celui de rhabdomyolyse est accru en association avec les statines.

PERSPECTIVES

Opdualag a obtenu en 2022 une AMM européenne dans le traitement du

mélanome avancé (non résectable ou métastatique). Il associe le nivolumab (anti PD-1) au relatlimab qui cible le récepteur LAG-3 (*lymphocyte-activation gene-3*) exprimé à la surface des lymphocytes T. Ce blocage favorise la prolifération des lymphocytes T et la libération de cytokines. ■

Par Stéphanie Satger, pharmacienne, en collaboration avec la D^{re} Mona Amini-Adle, oncodermatologue au Centre Léon-Bérard à Lyon (Rhône), et avec la relecture de la Pr^{esse} Gaëlle Quéréux, cheffe du service de dermatologie du centre hospitalier universitaire de Nantes (Loire-Atlantique), présidente de la Société française de dermatologie

..