

## 1975 - 2019, tout a changé dans le traitement du mélanome et son pronostic



Le mélanome est le plus redoutable des cancers cutanés, associé à un très mauvais pronostic dans les formes métastasées. Son incidence ne cesse de croître. Il est responsable d'environ 57 000 décès annuels aux USA. Ces dernières années ont été marquées par plusieurs traitements actifs, ciblant différents points de contrôle immunitaire. Des essais cliniques pivots ont démontré la grande efficacité de ces traitements sur la survie globale à 5 ans dont le taux est passé, de 5 % à plus de 50 %. En cas de survenue particulièrement redoutable de métastases cérébrales, ce qui est fréquent, la médiane de survie, historiquement vers 5 mois, est passée approximativement à 3 ans.

N. Kahlon et collaborateurs se sont attachés à préciser au mieux les variations du taux de mortalité du mélanome à long terme (MMR) et à identifier une association temporelle avec l'approbation de nouveaux agents thérapeutiques par la FDA. Leur travail a été mené grâce au recueil des données anonymisées du *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) durant les 4 dernières décennies, plus précisément de 1975 à 2019. Ils ont analysé toutes les observations de patients âgés de 18 ans au moins, chez qui avait été posé un diagnostic de mélanome cutané, en précisant, dans chaque cas, le sexe et l'origine ethnique. Les données recueillies ont été traitées entre le 15 Mars et le 15 Aout 2022. Les taux de mortalité calculés ont été rapportés pour 100 000 individus et ajustés à l'âge. Ils ont été tirés de *l'US Mortality Files des Centers for Disease Control* (CDC). Il a aussi été tenu compte de la chronologie des approbations de la FDA concernant la mise à disposition de nouvelles molécules thérapeutiques.

### Une nette tendance à la baisse de la mortalité depuis 2013

La MMR, durant la période 2013- 2017, a, pour la première fois en 40 ans, affiché une nette tendance à la baisse. Elle se situait à 2,07 (intervalle de confiance à 95 % IC : 2,00- 2,13) en 1975 puis à 2,65 (IC : 2,58- 2,65) en 1988, a culminé à 2,67 (CI : 2,61- 2,72) en 2013, avant de chuter à 2,09 (IC : 2,05- 2,14) en 2017, puis à 2,01 (IC : 1,97- 2,06) en 2019, alors même qu'aucune variation notable de la MMR n'avait été observée durant les périodes précédentes, le taux de variation annuelle (APC) s'établissant à 0,01 % (IC: - 1,10 à 0,12 % ; p = 0,851). De fait, aucun traitement capital n'avait alors fait ses preuves jusqu' à la mise au point en 2011 d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 (ipilimumab) et d'un inhibiteur de BRAF (vémurafénid). Ultérieurement, les divers traitements immunologiques sont devenus une part essentielle du paradigme thérapeutique chez des patients dont le pronostic était, antérieurement, très réservé. Avec l'introduction de nouvelles molécules, en monothérapie ou en association, la MMR a chuté significativement de 2013 à 2017, avec un APC de - 6,28 % (IC : - 8,52 - 3,97 % ; p > 0,001). Point à signaler, cette remarquable baisse a été observée dans tous les sous-groupes, quel que soit l'âge, le sexe ou l'ethnie. Par la suite, malgré une tendance continue à la baisse, aucune variation significative n'a été observée entre 2017- 2019 (APC : - 1,56 % ; IC : - 6,41 à 3,55% ; p = 0,531).

### Approbation par la FDA de plusieurs inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et d'anti BRAF en 10 ans

Historiquement, avant 2010, les traitements employés n'avaient fourni qu'un bénéfice marginal, au prix d'une iatrogénie considérable. A titre d'exemple, l'interleukine 2, approuvée par la FDA dans les années 1990, avait un taux de réponse inférieur à 20 %. Depuis cette date, plusieurs nouveaux agents thérapeutiques ont obtenu l'autorisation de la FDA. Le premier, l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA 4, a été employé dès 2011 dans le traitement des mélanomes métastatiques, après un essai de phase 3 ayant ciblé des patients métastatiques déjà traités. Son emploi a été suivi de celui du vémurafénid, inhibiteur de la BRAF kinase, auprès de malades avec métastases porteurs de la mutation BRAF V 600 E. En 2013, le mesylate de dabrafénid, autre inhibiteur BRAF a été approuvé chez des patients présentant la même mutation, puis le sulfoxyde diméthyle (tramétinib), inhibiteur allostérique des kinases MEK 1 et 2. En 2014 a été introduit dans l'arsenal thérapeutique le pembrolizumab, anticorps anti PD-1 qui a permis un gain notable de survie sans progression, et de survie globale au prix d'une toxicité moindre comparativement à l'ipilimumab, la survie étant en moyenne de 32,7 mois face à 15,3, soit un Hazard Ratio HR à 0,73 ( $p < 0,001$ ). En 2014 a été autorisé l'emploi, en seconde ligne, du nivolumab en cas de maladie réfractaire, puis, dans un second temps, en cas de mélanome métastatique sans mutation BRAF. En 2015, la combinaison nivolumab-ipilimumab a été admise dans les cas de mélanomes à un stade avancé, avec ou sans mutation BRAF V 600 mais au prix d'une fréquence accrue d'effets délétères de grade 3 ou 4. La même année, 2 essais cliniques de phase 3 ont montré l'avantage d'une combinaison associant dabrafénib et tramétinib, soit l'association d'un inhibiteur BRAF et d'un inhibiteur MEK. Par la suite plusieurs monothérapies ou associations ont été autorisées. En 2020, elles ont été suivies par l'atezolimumab, un inhibiteur PD-L1 qui, combiné au vémurafénid, a donné un gain de survie sans progression de 15,1 vs 10,6 mois, soit un HR à 0,78 ;  $p = 0,02$ . Dernièrement en Mai 2022, la FDA a autorisé l'association nivolumab-relatlimab, anticorps bloquant LAG-3, dans les mélanomes non résecables ou métastatiques.

## **Possibilité d'utiliser un anti PD1 en traitement adjuvant dans les stades à haut risque**

Pour les formes non métastatiques, l'interféron pégylé alfa-2 a été la première molécule autorisée en traitement adjuvant, sans grande efficacité démontrée. Il a été suivi de la monothérapie par ipilimumab dans les formes avec envahissement ganglionnaire, après chirurgie, mais au prix d'une toxicité notable. En 2017 a été autorisé l'emploi du nivolumab puis de la combinaison dabrafénib-tramétinib, dans les mélanomes de grade 3, mutés. Récemment, l'utilisation du pembrolizumab a été permise, en monothérapie adjuvante, dans les stades IIB et IIC à haut risque, après résection complète.

En résumé, l'introduction de nouveaux traitements, essentiellement à partir de 2013, a entraîné une réduction significative de la mortalité dans les années 2013- 2017, avec une tolérance d'ensemble satisfaisante, y compris dans la population âgée. Toutefois, des barrières persistent liées à l'accessibilité aux traitements, notamment en zones rurales et à leur coût financier. La mise au point de nouveaux agents thérapeutiques doit néanmoins être poursuivie.

**Dr Pierre Margent**

**RÉFÉRENCE** Kahlon N et coll. : Melanoma Treatment and Mortality Rate Trends in the US, 1975 to 2019. N. Kahlon. JAMA Netw Open. 2022, 5 (12), e : 224 52 69. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.45269.