

Options pour les patients atteint d'un mélanome en stade IV

Prenez la décision qui convient à votre situation



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
APERÇU DU MÉLANOME en STADE IV	2
ORGANISATION DU TRAITEMENT DU MÉLANOME EN STADE IV	3
Essais	3
La prise en compte d'un certain nombre de facteurs	6
OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LE MÉLANOME EN STADE IV	10
Aperçu des thérapies	10
L'efficacité des thérapies systémiques	18
Effets secondaires des thérapies systémiques de stade IV	35
Comment les médicaments sont administrés	35
Grossesse et fertilité	37
PRISE DE DÉCISION PARTAGÉE	39
SURVIE ET PLANIFICATION DES SOINS	41
RESSOURCES D'INFORMATION	42
LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE	43
APPENDICE : DIAGNOSTIC ET SUIVI D'UN MÉLANOME EN STADE IV	47
Signes cliniques de la maladie au stade IV	47
Imageries	48
Biopsie	50



MELANOMEFRANCE

INTRODUCTION

Si vous lisez cette brochure, il est probable que vous (ou l'un de vos proches) ayez reçu un diagnostic de mélanome en stade IV ou que vous soyez en cours d'évaluation.* Le stade IV est un mélanome avancé, ce qui signifie qu'il s'est propagé de son site d'origine à un endroit éloigné dans le corps. Bien que ce diagnostic puisse être accablant, il est important de savoir que le mélanome en stade IV ne signifie pas "cancer en phase terminale". Heureusement, au cours des 10 à 15 dernières années, nous avons fait de grands progrès dans le traitement du mélanome. Il existe aujourd'hui plusieurs traitements efficaces, et de nombreux nouveaux traitements, sont à l'étude. Grâce à ces progrès, les patients atteints d'un mélanome en stade IV peuvent vivre une longue vie et continuer de s'épanouir.

Ce document est conçu de manière à vous aider, vous et votre équipe d'oncologie, à évaluer les options de traitement et à identifier les différentes thématiques dont vous devez tenir compte pour décider du traitement qui vous convient le mieux. Grâce à ce guide, vous et votre équipe pourrez discuter et prendre une décision ensemble, pour vous même.

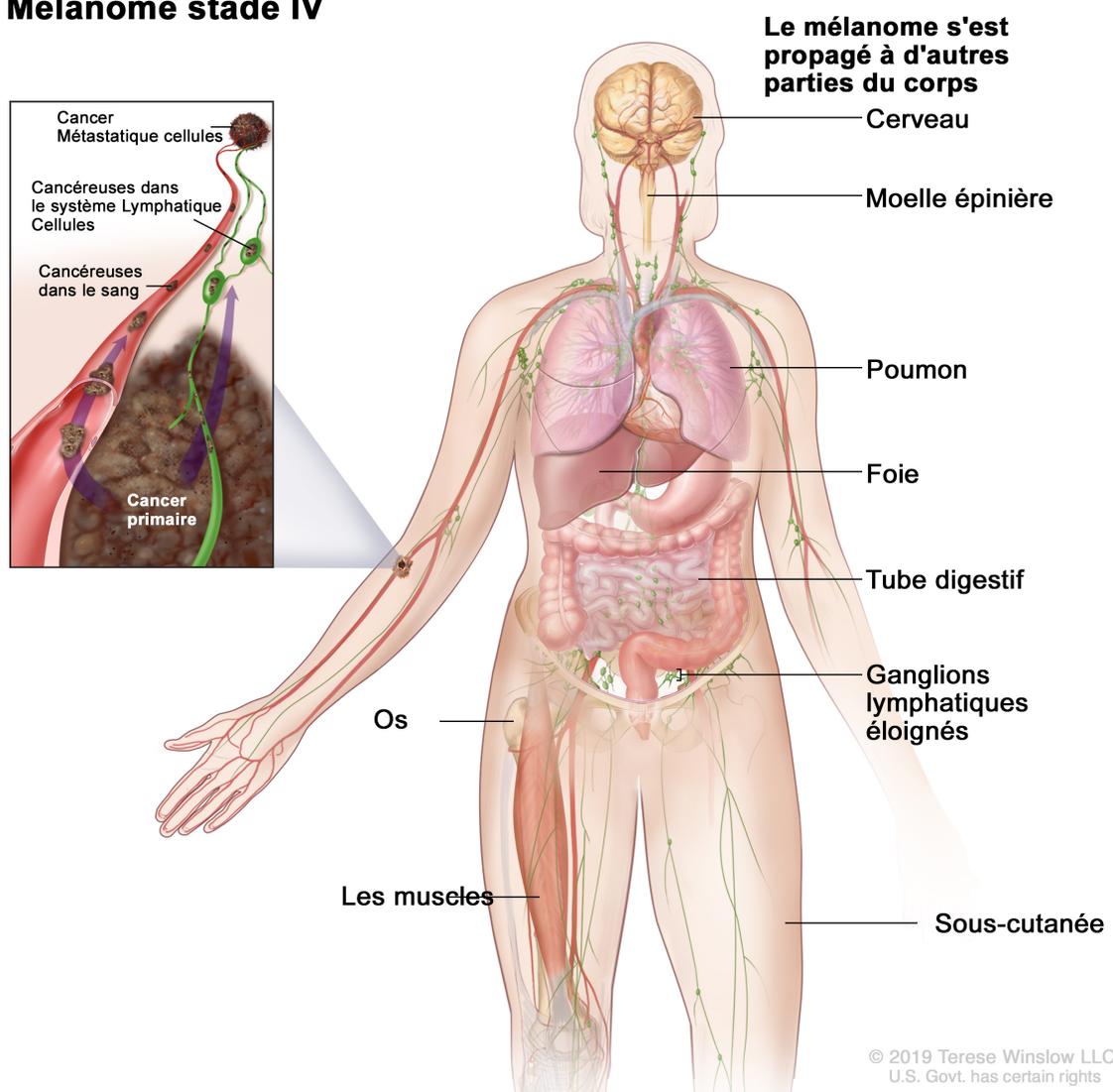
Pour les personnes qui ont déjà reçu un diagnostic de mélanome en stade IV, nous vous recommandons de commencer votre examen au début de ce document, qui débute par l'organisation du traitement. Si vous êtes toujours en cours d'évaluation pour un mélanome (et que vous souhaitez en savoir plus sur les techniques d'imagerie et de biopsie), nous vous suggérons de consulter d'abord l'annexe intitulée **DIAGNOSTIC ET SUIVI DU MELANOME EN STADE IV**. Cette fiche d'information fournit des détails sur les tests que vous devez passer pour parvenir à un diagnostic.

*Ce document a été développé pour aider à la prise de décision concernant un le mélanome cutané en stade IV, en particulier le type qui se développe sur la peau exposée au soleil. Il existe d'autres types de mélanome; oculaire, muqueux et acral lentigineux; qui ne sont pas abordés ici. Pour plus d'informations sur ces autres types de mélanome et leurs traitements, veuillez consulter le site <https://www.aimatmelanoma.org/melanoma-101/types-of-melanoma/>.

APERÇU DU MÉLANOME STADE IV

Le mélanome en stade IV est un mélanome qui s'est propagé (qui à **métastasé**) à un ou plusieurs site(s) éloigné(s) de l'endroit où il a été détecté en premier (l'endroit où il a commencé est appelé aussi : **mélanome primaire**). Comme le montre le graphique 1, ces sites éloignés peuvent inclure les poumons, le foie, le cerveau, les os, voir même sous la peau (sous cutanée) ou les ganglions lymphatiques très éloignés du site primaire (d'origine) du mélanome. Contrairement au mélanome en stade III qui lui s'est propagé aux ganglions lymphatiques les plus proches du site primaire ou à la région de la peau située juste autour ou sur la cicatrice du mélanome primaire.

Mélanome stade IV



Graphique 1. Représentation visuelle d'un mélanome en stade IV. Adapté avec la permission de Terese Winslow.

CRITERES DE CHOIX DU TRAITEMENT POUR LE MELANOME EN STADE IV

Vous trouverez ci-dessous une analyse de certains des tests et autres facteurs qui seront pris en compte dans l'élaboration de votre protocole de traitement. Ce guide vous aidera, vous et votre équipe de soins, à évaluer ces facteurs afin que vous puissiez prendre ensemble la décision qui vous convient le mieux.

ESSAIS

Pour évaluer le mélanome en stade IV, votre équipe oncologique demandera une série d'exams pathologiques, cliniques ou de laboratoire, certains sur la tumeur et d'autres dans le sang. La tumeur est prélevée par biopsie pour analyse. Il est fort probable que vous passiez également des exams d'imagerie. Les détails des différents types de biopsies et des exams d'imagerie sont présentés en annexe.

Certains des tests demandés par votre équipe d'oncologie consistent à rechercher des **biomarqueurs**, c'est-à-dire des substances présentes dans les tissus, le sang, les liquides organiques ou la tumeur en elle-même, qui donnent des informations essentielles sur le cancer en développement. Un biomarqueur peut indiquer le degré d'agressivité du cancer, s'il répond à un traitement spécifique ou comment votre corps réagit à la présence du cancer. Nous abordons ci-dessous quelques biomarqueurs clés du mélanome.

Prenez votre santé en main

Vous serez probablement très occupé à passer des exams de pathologie, de laboratoire et d'imagerie pendant votre évaluation du mélanome. Lorsque vous rencontrez votre oncologue pour prendre des décisions de traitement, il est préférable de disposer du plus grand nombre possible, de résultats d'exams. A minima, assurez-vous que votre oncologue dispose des résultats du test *BRAF* (qui est une mutation éventuelle, de la tumeur), tous les exams sont essentiels et notamment celui-ci, pour connaître toutes vos options possibles de traitement. Les détails du test *BRAF* sont décrits plus loin.

Examens de la tumeur

Lorsque la partie de la tumeur, issue de la biopsie, arrive au laboratoire d'analyses, l'anapathologiste effectue des tests spécifiques sur le tissu tumoral et émet un compte rendu (appelé CR d'anapath) sur ce qu'il en a appris. Exemple: Bénin, malin, dimensions etc.

BRAF

L'un des tests de biomarqueurs tumoraux le plus importants que l'anapathologiste effectuera est le test de la mutation *BRAF* (prononcé "Bee-Raf"), qui est un gène qui fabrique une protéine appelée B-RAFsérine, qui est impliquée dans l'envoi de signaux vers les cellules pour la croissance et la multiplication cellulaire. Tout le monde possède ce gène dans ses cellules normales, mais certaines tumeurs sont porteuses d'une forme mutée (modifiée) de *BRAF*. Lorsque le *BRAF* est modifié, il change la façon dont le mélanome se développe en le rendant plus agressif. Environ la moitié des mélanomes cutanés provenant d'une peau exposée au soleil sont porteurs de cette mutation. Ces mélanomes sont dits « *BRAF* positifs » ou « *BRAF* muté ». Les mélanomes qui ne présentent pas cette mutation sont dits de « types sauvage » ou « *BRAF* négatif ». Si une mutation *BRAF* est trouvée, cela ne signifie pas du tout que votre mélanome est génétiquement hérité de vos ascendants ou que vous risquez de transmettre un gène prédisposant au mélanome à des parents au premier degré, comme des enfants. Cela signifie simplement qu'il y a une protéine anormale dans l'ADN des cellules du mélanome, ce n'est pas dans votre ADN à vous.

Il est important de s'assurer que votre équipe d'oncologie a reçu votre compte rendu du test *BRAF* dès que possible, car cela aidera à déterminer les options thérapeutiques qui s'offrent à vous. Le test *BRAF* est fortement recommandé pour tous les patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV, il se peut donc que vous ayez déjà fait tester votre tumeur. Si ce n'est pas le cas, vous devriez discuter avec votre oncologue pour le faire effectuer. Actuellement, le test *BRAF* nécessite du tissu tumoral. L'équipe de votre oncologue verra quel tissu tumoral est disponible pour le test. L'ADN de la tumeur sera extrait du tissu pour rechercher la mutation. Pour garantir un échantillon de taille suffisante, des biopsies supplémentaires peuvent être nécessaires.

PD-L1

Si vous participez à un essai clinique, votre oncologue peut vous faire passer un test pour mesurer le taux de « ligand de mort programmée 1 » (nommé PD-L1). Le PD-L1 est ce qu'on appelle un point de contrôle immunitaire, une protéine qui agit pour "freiner" le système immunitaire, ce qui peut permettre au cancer de se développer sans contrôle. Les inhibiteurs de points de contrôle (appelé anti-PD1) sont des types de traitements d'immunothérapie qui « reprogramme » le système immunitaire pour qu'il puisse combattre le cancer. Pour certains cancers, il est important de tester le taux de PD-L1 afin de déterminer si l'inhibiteur du point de contrôle sera efficace. Actuellement, dans la pratique quotidienne, les inhibiteurs de points de contrôle utilisés dans le mélanome ne nécessitent pas ce test. Mais comme nous l'avons mentionné, l'utilisation du taux de PD-L1 pour guider le traitement est étudiée seulement pour certains essais cliniques contre le mélanome. Vous pourrez également entendre parler de la nécessité de ce test pour d'autres types de cancer, traités par des inhibiteurs de points de contrôle.

Autres mutations

Actuellement, certains patients atteints d'un mélanome subissent un test appelé « séquençage ciblé de l'exome ». Ce test donne à leur oncologue une lecture des centaines de gènes existants dans la tumeur, dont certaines mutations rares. Les mélanomes qui contiennent certaines de ces mutations moins courantes que le BRAF, sont importants à identifier car ils pourraient être traités différemment. Parmi les mutations moins courantes, on trouve une fusion du récepteur de la tropomyosine kinase neurotrophique (NTRK), qui pourrait être traitée avec un traitement spécifique à cette mutation. Une autre mutation que le test peut mettre en évidence est une mutation du gène *c-KIT*. *c-KIT* est une protéine qui joue également un rôle dans la croissance des cellules du cancers. *c-KIT* est plus souvent muté dans d'autres cancers que le mélanome et plutôt dans les mélanomes non cutanés (comme celui des muqueuses). Dans le cas du mélanome cutané, les mutations *c-KIT* sont plus fréquentes dans les mélanomes apparaissant sur une peau CHRONIQUEMENT endommagée par le soleil. Le mélanome muté par *c-KIT* pourrait répondre à des types de traitement spécifiques.

Si votre oncologue effectue le test de séquençage ciblé de l'exome, il est utile de discuter des résultats et de la manière dont les informations vont être utilisées pour orienter le choix de traitement. Si le test peut détecter des mutations moins courantes pour lesquelles il existe des thérapies spécifiques, les résultats montrent également des mutations différentes que la science ne sait pas encore traiter. Il est donc important que votre équipe ait une visibilité complète pour passer en revue tous les résultats et utiliser au mieux les informations du test.

Tests sanguins

Les analyses de sang permettront à votre équipe de soins d'obtenir des informations sur votre état de santé général, ainsi que des informations plus spécifiques sur le cancer présent et la manière dont votre organisme le combat.

Certains biomarqueurs sont analysés dans le sang. Ces tests sont souvent utiles pour suivre la maladie et la réponse de votre corps dans la durée.

Lactate déshydrogénase (LDH)

Le taux de LDH dans votre sérum sanguin peut être mesuré. La LDH est une protéine qui sert à transformer le sucre en énergie pour alimenter vos cellules. Elle est utilisée dans différentes parties du corps. Les cellules cancéreuses ont besoin de beaucoup de cette même protéine, car elles ont besoin de beaucoup d'énergie et elle les aide aussi à survivre dans des environnements pauvre en oxygène. Lorsque les cellules, telles que les cellules cancéreuses sont endommagées, elles libèrent de la LDH dans le sang, ce qui explique pourquoi on trouve des taux plus élevés de LDH dans le sérum sanguin lorsque les cellules cancéreuses se propagent rapidement. Les taux de LDH peuvent être liés à la quantité de mélanomes présents, mais pas seulement. Les taux de LDH ont également été associés aux résultats du traitement et d'évènements plus normaux, comme l'activité musculaire intense.

DNA tumoral circulant (ctDNA)

Le taux de ctDNA (ADN tumoral circulant) pourra peut-être être mesuré également. DNA est un petit morceau de ctDNA libéré par les cellules tumorales qui passe dans la circulation sanguine. ctDNA est un test sensible qui aide à déterminer si vous avez des tumeurs dans le corps, même si les tumeurs ne sont pas visibles sur les scanners (état indiqué sur les comptes-rendus comme « **absence de preuve de la maladie** »). Ce test reste toutefois expérimental dans le domaine du mélanome et n'est donc actuellement pas utilisé pour guider les décisions de traitement ou de suivi.

FACTEURS POUR LA PRISE DE DÉCISION

Une fois que votre équipe d'oncologie aura rassemblé toutes les informations sur votre mélanome grâce aux différents tests, elle aura une idée plus large et plus claire de ce qu'il se passe. Elle évaluera ainsi un certain nombre d'éléments concernant votre maladie, pour en déterminer la compatibilité avec les différents traitements.

Étendue, rythme et localisation de la maladie

Il est important de savoir que le mélanome de stade IV peut prendre plusieurs formes. Vous pouvez avoir une seule métastase (un seul site) ou plusieurs métastases dans différentes parties de votre corps. L'étendue de la maladie aura une influence sur le choix des traitements envisagés. Il est donc important de **la connaître**.

Votre équipe d'oncologie peut également examiner la vitesse à laquelle le mélanome s'est propagé (le **rythme de progression de la maladie**) sur la base des imageries médicales et des tests antérieurs, ainsi que le nombre de sites concernés. Si la tumeur se propage rapidement, votre équipe peut recommander une approche avec un traitement plus agressif, qui agit plus rapidement.

La **localisation** de la maladie est également très importante. Certaines thérapies peuvent circuler dans tout le corps mais ne sont pas forcément efficaces partout, par exemple, en cas de métastases de mélanome au cerveau. Alors que d'autres peuvent agir plus efficacement dans le cerveau. Parfois, le mélanome se propage à des sites distants sous la peau et dans les ganglions lymphatiques et peut être enlevé par chirurgie ou être traité par injection avec des traitements spécifiques, c'est pourquoi il est important de connaître la localisation lors du choix de traitement.

AUTRES ASPECTS INFLUANTS SUR LE CHOIX DU TRAITEMENT

Si les facteurs susmentionnés ont un rapport avec votre mélanome, vous, votre état de santé général et vos objectifs de vie, sont également des éléments importants à prendre en considération.

Votre forme physique

Votre équipe oncologique et vous-même tiendrez compte de votre état de santé général lors du choix du traitement mais aussi pour l'évaluation du type de soutien dont vous avez ou aurez besoin. Les oncologues aiment utiliser des critères objectifs et factuelles pour évaluer la condition physique. L'une des échelles utilisées est le système ECOG/WHO (Eastern Co-Operative Oncology Group/World Health Organization) pour l'**état de performance**. Ce système classe votre capacité à effectuer des tâches sur une échelle de 0 à 5. Le graphique 2 présente une vue d'ensemble de l'échelle d'état de performance ECOG/WHO.

Graphique 2. Statut de performance ECOG/WHO.

Statut de Performance	Description
0	Pleinement actif, aucune restriction des activités. Un statut de performance de 0 signifie qu'il n'y a aucune restriction, c'est-à-dire qu'une personne est capable de faire tout ce qu'elle était capable de faire avant le diagnostic.
1	Incapable de faire des activités fatigantes mais capable d'effectuer des travaux ménagers légers et des activités sédentaires. Ce statut signifie essentiellement que vous ne pouvez pas faire de travaux lourds, mais que vous pouvez faire tout le reste.
2	Capable de marcher et de prendre soin de soi, mais incapable de travailler. Hors du lit plus de 50% des heures d'éveil. Dans cette catégorie, les personnes sont généralement incapables d'exercer une quelconque activité professionnelle, y compris un travail de bureau léger.
3	Confiné au lit ou à une chaise plus de 50% des heures d'éveil. Capable de prendre soin de soi de manière limitée.
4	Complètement handicapé. Totalement confiné au lit ou au fauteuil. Incapable de prendre soin de soi.
5	Décès

Vos objectifs en matière de thérapie

Votre équipe oncologique travaillera avec vous pour atteindre vos objectifs thérapeutiques. Il est important que vous réfléchissiez à l'impact des traitements pour lutter contre le cancer et à la valeur que vous y accordez à la qualité de votre vie quotidienne et à vos objectifs quotidiens et lointains. Chaque thérapie a ses avantages et ses inconvénients en termes d'efficacité, d'effets secondaires, de mode d'administration, et d'impact sur vos intentions de fonder une famille ou pas. Ce sont tous des points importants à prendre en considération et auxquels on ne pense pas immédiatement. Le reste de ce document va vous fournir d'avantage d'informations sur ces sujets.

Au-delà de la prise de décision immédiate concernant votre traitement, vous avez beaucoup d'autres décisions à prendre concernant votre avenir. Pour en savoir plus, consultez la section « **SURVIVRE ET ORGANISER LES SOINS AVANCÉS** », à la fin de ce document.

EVALUER LE BÉNÉFICE PAR RAPPORT AU RISQUE

Pour prendre des décisions concernant le traitement, vous et votre équipe d'oncologie tiendrez compte de tous les facteurs décrits précédemment : vos imageries médicales et tous vos résultats d'examens quels qu'ils soient; l'étendue, le rythme de la progression et la localisation du cancer, votre état de santé général et vos objectifs de vie, cela s'appelle : « la balance du bénéfice/ risque ». En outre, vous et votre équipe tiendrez compte de ce que nous savons de l'efficacité de chaque traitement et de ses effets secondaires. Le graphique 3 présente certaines questions que vous et votre équipe oncologique examinerez au cours de ce processus.



Graphique 3. Facteurs à prendre en compte dans le processus de décision.

Étendue et localisation de la maladie
A combien de sites (et quelles localisations) la tumeur s'est-elle propagée? Est-ce que le cerveau est atteint? Y a-t-il des tumeurs sous la peau ou dans les ganglions lymphatiques qui peuvent être injectés?
Rythme de la maladie
La maladie progresse-t-elle rapidement? Le cancer provoque-t-il des douleurs et /ou d'autres symptômes? Si oui, quelle est la gravité et l'intensité de ces symptômes? Le cancer vous rend-il très malade? Quel est le taux de LDH?
Autres caractéristiques de la tumeur
Quel est le statut <i>BRAF</i> ? La tumeur est-elle porteuse de mutations rares qui pourraient être ciblées?
Traitement antérieur
Avez-vous reçu un traitement adjuvant (traitement administré après l'ablation chirurgicale pour empêcher le cancer de revenir)? Avez-vous déjà reçu un traitement pour une maladie de stade IV? Avez-vous reçu des corticostéroïdes récemment?
Considérations thérapeutiques
Dans quelle mesure une thérapie est-elle susceptible de fonctionner pour vous? Quels sont les effets secondaires du traitement et comment allez-vous les tolérer et les gérer? Comment la thérapie est-elle administrée?
Considérations personnelles
Comment le choix de la thérapie affectera-t-il votre planning familial fertilité ? Est-ce une considération un point important? Chaque thérapie est-elle pratique pour vous? Êtes-vous prêt à supporter d'autres facteurs (effets secondaires, etc.) pour une thérapie qui fonctionne bien?

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LE MÉLANOME EN STADE IV

Cette partie commence par un aperçu des différents types de thérapies utilisées pour traiter le mélanome en stade IV en France. Nous examinons ensuite en détail les médicaments utilisés pour traiter le mélanome : leur efficacité, leurs effets secondaires possibles, leur mode d'administration, les questions d'accès, ainsi que les considérations relatives à la grossesse et à la fertilité. Notre objectif est de couvrir toutes ces thématiques afin de vous fournir les informations dont vous avez besoin pour participer au processus de décision partagée.

APERÇU DES THÉRAPIES

Dans cette sous-section, nous examinons les thérapies dans l'ordre dans lequel elles sont généralement envisagées ou proposées : chirurgie (si possible), médicaments et radiothérapie. Nous abordons ensuite les thérapies spécifiques à la prise en charge des métastases cérébrales, car elles sont indépendantes. Nous terminerons par les essais cliniques, car ceux-ci peuvent concerner tous les types de traitements.

La Chirurgie

Dans certains cas, le cancer peut s'être propagé à partir du mélanome primaire vers un ou quelques sites éloignés, et il peut être retiré chirurgicalement. Si le cancer visible peut être enlevé entièrement, votre statut devient alors "**aucun signe de maladie**" (**No evidence of disease NED**). Mais même si l'intervention chirurgicale ne permet pas d'enlever la totalité du cancer, elle peut réduire la quantité de tumeurs dans votre corps (appelé "**charge de morbidité**"), ce qui peut être utile pour la suite. Votre oncologue peut vous proposer plusieurs médicaments qui fonctionnent mieux lorsque la charge de morbidité est plus faible. La prise en charge chirurgicale peut donc être judicieuse, quand elle est possible. Seuls vous et votre équipe pouvez décider si votre ou vos tumeurs peuvent être retirées chirurgicalement en toute sécurité. Les tumeurs situées dans le cerveau sont abordées plus loin.

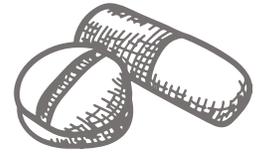


Une fois la chirurgie terminée, votre équipe déterminera si vous êtes NED (sans aucun signe de maladie). Si tout le mélanome a été enlevé, un **traitement adjuvant**, (traitement destiné à empêcher la maladie de revenir), vous sera proposé. Si la chirurgie n'a pas permis d'enlever toute la tumeur, l'étendue restante sera évaluée. Si une nouvelle intervention chirurgicale est possible, elle pourra vous être proposée, il est cependant plus probable qu'à ce stade, on vous propose des médicaments, généralement administrés par voie systémique.

Actuellement, de nombreuses études sont en cours pour étudier l'efficacité des médicaments administrés avant la chirurgie. Ces thérapies, appelées **néoadjuvantes** (avant l'intervention) peuvent réduire ou tuer la tumeur et la rendre ainsi mieux opérable. Dans une étude publiée en mars 2023, des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV, pouvant être enlevé chirurgicalement, ont reçu une immunothérapie avant et après l'opération (néoadjuvante et adjuvante) ou seulement après l'opération (adjuvante). Les personnes ayant reçu un traitement néoadjuvant et adjuvant ont connu des suites moins importantes de leur maladie voir même pas de progression du tout, récurrence, effets toxiques ou décès ont été en moins grand nombre, par rapport à celles qui ont reçu uniquement un traitement adjuvant. Il vaut donc la peine de discuter de cette option néoadjuvante avec votre chirurgien et votre oncologue. Si vous souhaitez examiner cette étude, veuillez consulter la citation de Patel 2023 figurant dans la section LECTURE EN PROFONDEUR DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE.

Médicaments pour le stade IV de la maladie

Nous vous proposons ici un aperçu des médicaments utilisés dans le traitement du mélanome en stade IV. Nous les avons classés selon leur mode d'action, ce qui est une façon courante pour les oncologues de les classer et de les présenter aux patients. Beaucoup de ces médicaments sont considérés comme des **thérapies systémiques**, ce qui signifie qu'ils agissent dans tout le corps pour combattre le mélanome.



Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui "ciblent" certains processus ou protéines dans les cellules de mélanome. Nous commencerons par les thérapies ciblées anti-BRAF/MEK, car ce sont les thérapies ciblées les plus couramment utilisées dans le mélanome.

Comme mentionné précédemment, BRAF est une protéine clé qui favorise la croissance des cellules de mélanome. Les patients dont le mélanome est porteur d'un gène muté *BRAF* peuvent bénéficier d'un traitement ciblé sur BRAF qui aide à bloquer la protéine et donc à ralentir la croissance du mélanome. Lorsque les inhibiteurs de BRAF ont été introduits et utilisés seuls, ils n'étaient pas très efficaces pour ralentir la croissance du mélanome et présentaient certains effets secondaires problématiques. L'efficacité limitée et les effets secondaires supplémentaires étaient dus au fait que la cellule trouvait des moyens de contourner le blocage de la voie cellulaire. Les chercheurs ont découvert que lorsqu'un inhibiteur du BRAF était associé à un inhibiteur de la MEK, qui cible une protéine située plus bas dans la même voie cellulaire, l'association ralentissait mieux la croissance du mélanome et éliminait ou réduisait certains des effets secondaires gênants associés aux inhibiteurs du BRAF seuls. C'est comme si l'association des médicaments avait attaquée le mélanome deux fois plus fort.

Les inhibiteurs de BRAF/MEK sont des médicaments administrés par voie orale (par la bouche). Donnés seulement pour les patients porteurs d'une mutation du gène *BRAF* dans le mélanome. Ce double traitement est disponibles à la fois pour le traitement adjuvant (à partir de stade III) et pour la prise en charge de la maladie de stade IV qui ne peut pas être traitée par chirurgie (appelé aussi "Mélanome non résecable").

Les bithérapies ciblées disponibles sont :

- Dabrafenib (TAFINLAR®) + trametinib (MEKINIST®)
- Vemurafenib (ZELBORAF®) + cobimetinib (COTELLIC®)
- Encorafenib (BRAFTOVI®) + binimetinib (MEKTOVI®)

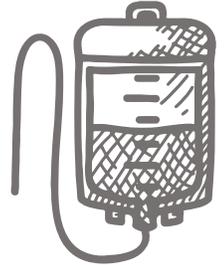
Comme nous l'avons mentionné, les inhibiteurs de BRAF et de MEK fonctionnent mieux lorsqu'ils sont associés. C'est pourquoi, bien que ces médicaments soient disponibles dans le commerce pour être utilisés seuls, ils sont rarement utilisés dans ce contexte. En général, ils ne sont utilisés seuls que si une personne présente une contre-indication ou une intolérance à l'un des deux médicaments. Nous ne nous attarderons donc pas sur l'utilisation de ces médicaments en monothérapie. Si, pour une raison quelconque, vous avez besoin d'un traitement en monothérapie, votre oncologue vous aidera à évaluer cette option thérapeutique.

Immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement qui donne à votre système immunitaire plus de puissance pour combattre votre cancer. Chaque jour, notre système immunitaire reconnaît les substances dangereuses - cellules cancéreuses, envahisseurs étrangers comme les bactéries et certains virus - et les traque pour les détruire. Cependant, certaines cellules cancéreuses (y compris les cellules de mélanome) trouvent des moyens d'échapper à votre système immunitaire, l'empêchant de faire son travail. En fait, il se peut que le système immunitaire ne reconnaisse pas ces cellules cancéreuses, ce qui leur permet alors de continuer à se développer et à se multiplier.

Inhibiteurs de points de contrôle

Les inhibiteurs de points de contrôle "freinent" le système immunitaire, ce qui lui permet d'identifier et de détruire les cellules cancéreuses. Il existe actuellement un certain nombre d'inhibiteurs de points de contrôle approuvés pour le mélanome :



Les inhibiteurs de PD-1 :

- Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
- Nivolumab (OPDIVO®) (administré seul ou en association avec YERVOY®)

Inhibiteurs de PD-L1 :

- Atezolizumab (TECENTRIQ®) (utilisé en association avec ZELBORAF® + COTELLIC®)

Inhibiteurs de CTLA4 :

- Ipilimumab (YERVOY®) (administré seul ou en association avec OPDIVO®)

Inhibiteurs du LAG-3 :

- Relatlimab * (administré en association avec OPDIVO sous forme d'OPDUALAGTM)

* Combinaison, non disponible en France

Les inhibiteurs de PD-1, PD-L1, CTLA-4 et LAG-3 sont des types d'inhibiteurs de points de contrôle. Les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 produisent généralement des effets secondaires moins nombreux et moins graves que les inhibiteurs de CTLA-4, tels que l'ipilimumab. Néanmoins, l'association de l'inhibiteur PD-1 nivolumab et de l'inhibiteur CTLA-4 ipilimumab est considérée comme très efficace lorsqu'une réponse forte est nécessaire, bien que l'utilisation de cette association soit souvent associée à un profil d'effets secondaires plus sévère. A noter que L'ipilimumab devient moins toxique en association.

Les inhibiteurs de LAG3 agissent en synergie avec les inhibiteurs de PD-1 afin d'obtenir une réponse forte, mais ils sont associés à un profil d'effets secondaires relativement léger. Il existe également une thérapie combinant l'atezolizumab (inhibiteur de PD-L1) et les inhibiteurs de PD-1.

Il est également important de mentionner que l'ipilimumab, un inhibiteur du CTLA-4, a été mis sur le marché en 2011, avant l'inhibiteur PD-1. C'était le premier nouveau traitement approuvé pour le mélanome depuis des décennies, et il a inauguré une nouvelle ère de recherche et de traitement du mélanome. Cependant, comme vous le verrez plus loin dans la section **Comment fonctionnent ces thérapies**, les inhibiteurs PD-1 ont un meilleur profil d'efficacité et de sécurité. Par conséquent, l'ipilimumab est rarement prescrit en monothérapie (seul). C'est pourquoi nous ne nous attarderons pas sur l'ipilimumab en monothérapie.

Une note sur les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont parfois utilisés pour réduire la pression ou les œdèmes dans le cerveau, dû aux métastases ou à la chirurgie. Les patients qui reçoivent des corticostéroïdes ne sont parfois pas éligibles tout de suite à l'immunothérapie. Par conséquent, l'utilisation de corticostéroïdes est un facteur important à prendre en compte dans les facteurs de choix du traitement.

Virothérapie oncolytique

Le talimogène laherparepvec (IMLYGIC®, T-VEC) est une immunothérapie obtenue en modifiant le virus de l'herpès afin d'augmenter sa capacité à se fixer sur les cellules tumorales. Lorsque le T-VEC est administré dans la tumeur, la reproduction virale dans les cellules tumorales provoque leur éclatement (**lyse**). Le T-VEC entraîne également la production de protéines qui stimulent le système immunitaire pour qu'il se rende au site de la tumeur et tue d'autres cellules. Contrairement aux autres immunothérapies mentionnées ci-dessus, le T-VEC est une thérapie intra lésionnelle - il est injecté directement dans la tumeur du mélanome sur la peau, sous la peau ou dans le ganglion lymphatique qui ne peut pas être facilement retiré par chirurgie. Le T-VEC stimule le système immunitaire de l'organisme pour qu'il se rende sur le site et attaque le mélanome. Il traite également les tumeurs à distance du site d'injection car il provoque une réponse immunitaire locale et à l'échelle du corps. Outre son utilisation au stade III (maladie en transition), le T-VEC est utilisé chez les patients atteints d'un mélanome en stade IV qui s'est propagé aux tissus sous-cutanés de la peau ou à des ganglions éloignés de la tumeur d'origine (**ganglions distants**).

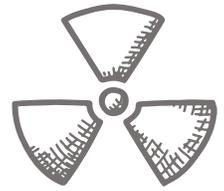


Thérapies cytotoxiques (chimiothérapie)

Les médicaments de chimiothérapie agissent généralement en inhibant la division cellulaire. La plupart des médicaments de chimiothérapie ont le plus grand impact sur les cellules qui se divisent rapidement. Cela inclut les cellules cancéreuses, mais aussi les autres cellules saines à division rapide de l'organisme. Comme elle agit de manière générale, la chimiothérapie n'est pas considérée comme une thérapie ciblée. La chimiothérapie peut être envisagée pour les patients atteints d'un mélanome de stade IV qui ne sont pas des candidats appropriés pour la thérapie immunitaire, les inhibiteurs de BRAF/MEK ou les essais cliniques, ou pour lesquels ces autres approches n'ont pas été efficaces. Les options de chimiothérapie comprennent la Dacarbazine et le Muphoran (fotémustine). C'est un traitement dit de dernier recours.

Radiothérapie

La radiothérapie a un rôle évident dans la gestion des métastases cérébrales, comme nous le verrons ensuite. La radiothérapie peut également être utilisée comme thérapie adjuvante après une intervention chirurgicale pour un mélanome à haut risque, dans les ganglions lymphatiques et pour améliorer les symptômes douloureux des patients, comme la douleur due à des métastases dans les os. Les effets secondaires de la radiothérapie comprennent des lésions cutanées (ulcères), des douleurs, des rougeurs au site d'irradiation, ainsi que de la fatigue.



Traitements localisés des métastases cérébrales

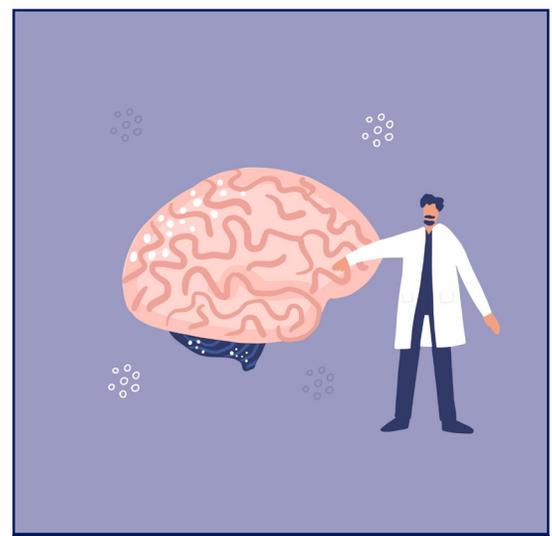
La Neurochirurgie

La chirurgie du **système nerveux central** (le cerveau et la moelle épinière) est réalisée par un neurochirurgien spécialisé. La chirurgie des métastases cérébrales est généralement réservée à des cas spécifiques :

- Patients présentant moins de trois métastases
- Patients qui ne sont pas candidats à la radiothérapie (parce que les métastases sont trop importantes)
- Patients présentant des symptômes significatifs ou des saignements de la tumeur
- Les patients dont les tumeurs réapparaissent après la radiothérapie.

Pour réaliser une opération du cerveau, une **craniotomie** est nécessaire. Au cours de cette intervention, le neurochirurgien pratique une ouverture dans le crâne pour accéder à la tumeur. Le neurochirurgien tente généralement d'enlever la tumeur ou de réduire sa taille pour rendre les autres traitements plus efficaces. Le tissu tumoral est généralement analysé pour déterminer les meilleurs traitements possibles (voir la discussion sur les biomarqueurs ci-dessus). En général, après la neurochirurgie, des traitements supplémentaires sont nécessaires, notamment des radiochirurgies et des traitements systémiques.

Les complications pendant ou après tout type de chirurgie peuvent inclure des saignements, des infections ou des réactions à l'anesthésie, bien que celles-ci ne soient pas fréquentes. Une préoccupation majeure après l'opération est l'œdème cérébral qui entraîne une compression. Des anti-inflammatoires appelés corticostéroïdes sont généralement administrés avant et pendant plusieurs jours après l'opération afin de réduire ce risque et comme mentionné précédemment, l'utilisation de corticostéroïdes peut affecter le choix du traitement systémique.



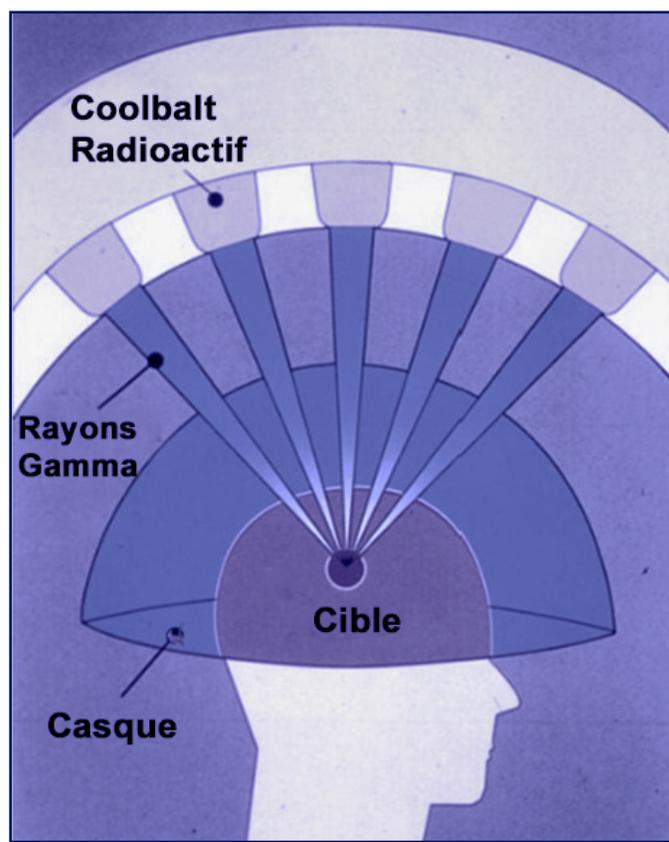
Radiochirurgie pour les métastases cérébrales

La **chirurgie stéréotaxique (SRS ou Gamma Knife)** est un traitement guidé par ordinateur qui permet d'irradier les tumeurs du cerveau de manière très ciblée. Il n'y a ni incision ni couteau. Le terme reflète la manière précise dont les radiations sont utilisées, comme un couteau autour de la lésion. Dans la procédure, comme le montre le graphique 4, un cadre en forme de boîte est placé sur la tête pour maintenir la cible alignée. Le cadre est fixé à la tête à l'aide de vis. Un cathéter intraveineux est placé, et un agent de contraste est introduit pour que la tumeur soit visible. La plupart des patients sont éveillés pour cette procédure. L'imagerie est ensuite réalisée avec le cadre en place. Votre neurochirurgien/oncologue radiothérapeute définit ensuite la dose et les cibles du traitement. Le couteau gamma délivre ensuite le traitement dans le cerveau, sans aucune douleur.

La **radiothérapie du cerveau entier (appelé "WBRT")** est un procédé dans lequel le cerveau entier est traité par radiation. Elle est généralement réservée aux situations suivantes :

- Trop de métastases pour une chirurgie ou une radiochirurgie stéréotaxique
- Les patients atteints d'une **maladie leptoméningée**, lorsque le mélanome s'est propagé dans le **liquide céphalo-rachidien** (le liquide qui baigne le cerveau et la moelle épinière)
- Après la radiochirurgie stéréotaxique, si les tumeurs continuent de croître
- Après avoir essayé l'immunothérapie, si les tumeurs continuent de croître

La radiothérapie du cerveau peut provoquer toute une série d'effets secondaires. Le WBRT est associé à plus d'effets secondaires que le SRS car il est utilisé sur une plus grande surface. Les effets secondaires peuvent inclure des maux de tête, la perte de cheveux, des nausées et des vomissements, de la fatigue, une perte d'audition et des troubles de la mémoire et de la parole.



Graphique 4. Fonctionnement du Gamma Knife pour le traitement des métastases cérébrales. Reproduit de Wikimedia Commons, avec l'aimable autorisation du CNRC.

Essais cliniques/approches émergentes

De nombreux patients pensent que les essais cliniques sont une option de dernier recours, mais cette information est erronée. Les essais cliniques peuvent offrir de bonnes options, quelle que soit votre situation dans l'évolution du cancer. Vous devez discuter des options d'essais cliniques possibles avec votre oncologue avant de prendre toute décision de traitement – même pour la toute première décision de traitement - car certains essais sont conçus pour tester des thérapies seulement chez des patients qui n'ont encore reçu aucun traitement. Ces médicaments sont à l'étude pour savoir s'ils constituent une meilleure option pour un traitement de "première ligne" ou même avant la chirurgie (**traitement néoadjuvant**).



Une autre idée reçue : certaines personnes pensent que lors des essais cliniques, vous risquez de recevoir un placebo (pilule de sucre) si vous ne recevez pas le médicament étudié. Cela n'est pas vrai et est interdit à ce stade. Contrairement aux essais cliniques du passé, il n'existe aucun essai sur le mélanome en stade IV dans lequel l'un des groupes ne reçoit qu'un placebo. Si vous ne faites pas partie du groupe recevant le médicament à l'étude, vous êtes assuré de recevoir au moins le traitement standard.

L'avantage de participer à un essai clinique est que vous serez suivi de très près par un expert en la matière. Cependant, l'inconvénient est que les essais cliniques peuvent parfois nécessiter plus de temps et de désagréments : par exemple pour les tests, les rendez-vous et autres contrôles médicaux plus nombreux.

Les approches émergentes pour le mélanome évoluent en temps réel. Parmi les stratégies dont le développement est avancé et qui sont très prometteuses au moment où nous écrivons ces lignes, citons :

- **Traitement combiné par LAG-3 et inhibiteur PD-1.** Les chercheurs ont récemment identifié un autre point de contrôle immunitaire appelé gène 3 d'activation des lymphocytes (LAG-3). En tant que point de contrôle, LAG-3 bloque la croissance et l'activité de certains types de lymphocytes T, des globules blancs qui aident à protéger l'organisme contre le cancer et d'autres menaces. LAG-3 est une cible différente de PD-1/PD-L1, et donc, lorsque les deux voies sont inhibées, les cellules T sont libérées et l'effet de destruction du cancer est amplifié. Le relatlimab est l'inhibiteur de LAG-3 le plus avancé en développement. Des études récentes ont montré que l'association du relatlimab + l'inhibiteur PD-1 nivolumab prévient mieux la progression de la maladie que l'inhibiteur PD-1 nivolumab seul dans des essais cliniques de stade avancé pour des patients atteints de mélanome de stade IV.
- **Thérapies par transfert de cellules T (thérapies cellulaires adoptives).** Ce type d'immunothérapie consiste à prélever vos propres cellules immunitaires, à les cultiver en laboratoire et à vous les réinjecter (soit en plus grand nombre, soit en version améliorée, reprogrammée) pour combattre le cancer. Dans le cas de la thérapie par lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), les lymphocytes T de la région où se trouve la tumeur sont testés en laboratoire pour déterminer leur capacité à attaquer la tumeur. Les meilleures sont sélectionnées, développées en grand nombre et sont réintroduites dans votre organisme. Au moment où nous écrivons ces lignes, lifileucel est la thérapie la plus avancée dans le développement clinique, avec ITIL-168, une autre thérapie TIL, également en développement. Un autre type de transfert de cellules T est la thérapie par cellules T CAR (Chimeric Antigen Receptor), qui modifie les cellules T en laboratoire afin qu'elles attaquent mieux certaines protéines à la surface des cellules cancéreuses. Ces super cellules T (tueuses) vous sont ensuite restituées pour combattre le cancer. Plusieurs thérapies par cellules T-CAR sont approuvées pour les cancers du sang, et cette thérapie est à l'étude pour le mélanome.
- **Virus oncolytiques.** Comme déjà décrit pour le T-VEC, ce type d'immunothérapie utilise des virus pour infecter et détruire les cellules cancéreuses. Une thérapie intra lésionnelle oncolytique en cours de développement tire parti de la propre immunité du patient contre la poliomyélite. Utilisant un vaccin antipoliomyélitique modifié, pour cibler une protéine commune au virus de la polio et aux cellules cancéreuses (dirigeant ainsi votre système immunitaire vers l'attaque du mélanome), cette thérapie, PVSRIPO, a montré un bénéfice chez les patients atteints de mélanome en stade IV plus résistant aux autres traitements.

COMMENT FONCTIONNENT CES THÉRAPIES

Dans cette partie, nous examinons les données des essais cliniques des thérapies approuvées pour le mélanome de stade IV. En plus de tous les autres facteurs que vous prendrez en compte pour votre décision de traitement, l'efficacité de chaque médicament est une considération importante.

Bien qu'il s'agisse des données disponibles les plus récentes, certaines de ces statistiques sont déjà probablement dépassées puisqu'elles reflètent les résultats à plus long terme de patients diagnostiqués il y a plus de cinq ans en arrière. La survie globale, en particulier, devrait être meilleure pour les patients diagnostiqués aujourd'hui que les taux de survie rapportés dans les études ci-dessous.

Les critères d'évaluation, ou mesures des résultats, aident les chercheurs à déterminer objectivement si le traitement étudié est bénéfique ou non. Les résultats sont les informations les plus importantes fournies par un essai. Dans la mesure du possible, nous fournissons des données sur les critères d'évaluation importants suivants :

- **Survie globale (SG, OS)** : La durée de vie des patients atteints de cancer à partir du début du traitement, quand le cancer se propage, se développe, diminue, disparaît ou se stabilise. La SG est parfois présentée comme une médiane, c'est-à-dire la valeur moyenne d'un ensemble de valeurs. Souvent, la SG est exprimée en pourcentage de personnes en vie à un moment précis. Nous avons fourni ci-dessous les dernières données de survie disponibles à des moments précis de l'étude. Les statistiques de la SG sont calculées sur la base de tous les décès survenus au cours de l'étude, et pas nécessairement sur la base des décès causés par le mélanome.
- **Survie sans progression (SSP, PFS)** : La durée pendant laquelle les patients vivent sans développement ni propagation du cancer. Comme la survie globale, la survie sans progression peut être rapportée sous forme de médiane, mais elle peut aussi être rapportée sous forme de pourcentage de personnes ayant connu une survie sans progression à un moment précis (par exemple trois ans). Bien que nous n'indiquions généralement pas la SSP ci-dessous, on peut la trouver dans les rapports d'étude.
- **Taux de réponse global (ORR)** : Le pourcentage de patients dont les tumeurs diminuent considérablement (de 30% ou plus) ou disparaissent complètement à la suite du traitement. Une **réponse complète (RC)** signifie que la ou les tumeurs ont complètement disparu, tandis qu'une **réponse partielle (RP)** se produit lorsque les tumeurs ont diminué d'au moins 30% mais n'ont pas complètement disparu. $ORR = RC + RP$. Même si le traitement agit en réduisant ou en stabilisant les tumeurs qui se développaient, dans un essai clinique, un patient n'est considéré comme ayant eu une "réponse" que si les tumeurs mesurables diminuent d'au moins 30% ou plus. ***Enfin, cela signifie que le taux de réponse objectif, sous-estime la proportion de patients pour lesquels le traitement est efficace.***

Souvent, les décisions concernant un traitement sont basées sur ces critères tumoraux "objectifs" car ils nous donnent un aperçu à court terme de l'efficacité du médicament. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, nous fournissons à la fois ces données de réponse tumorale et les résultats de survie pour chaque médicament. De plus, nous fournissons des données sur les résultats pour des sous-groupes spécifiques de patients, ce qui peut également vous être utile afin d'estimer la probabilité de réponse en fonction du sous-groupe auquel vous appartenez.

En examinant les informations suivantes, il est important de garder à l'esprit que ces études ont été réalisées à des moments différents et qu'elles ont porté sur des groupes de personnes et des groupes de contrôle différents, ce qui signifie qu'il n'est pas approprié de comparer les résultats entre différentes études. Néanmoins, chaque étude fournit des informations sur l'efficacité de chacun des traitements testés.

Les chercheurs commencent à recueillir des données provenant d'études comparant la séquence des thérapies. Par exemple, l'étude DREAMSeq a comparé le traitement par dabrafenib + trametinib à l'association nivolumab + ipilimumab en tant que traitement initial pour les patients *BRAF*-positifs atteints d'une maladie de stade IV. Les patients passaient ensuite au traitement alternatif en cas de progression de la maladie. Dans cette étude, 72 % des patients ayant commencé par l'immunothérapie combinée étaient en vie à deux ans, contre seulement 52 % de ceux ayant commencé par le dabrafenib + trametinib. Sur la base de ces résultats, l'étude DREAMSeq soutient la prise en compte de l'immunothérapie combinée en tant que traitement initial potentiel pour les patients atteints d'une maladie de stade IV. Si vous souhaitez examiner cette étude, veuillez consulter la citation Atkins 2023 figurant dans la section LECTURE EN PROFONDEUR DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE . Bien entendu, d'autres facteurs que l'efficacité doivent être pris en compte, comme indiqué dans cette ressource.

Inhibiteurs de BRAF/MEK

N'oubliez pas que les inhibiteurs de BRAF/MEK ne sont administrés qu'aux patients dont le mélanome est *BRAF-positif*, les informations suivantes ne concernent donc que ces patients. Si votre mélanome est *BRAF-négatif*, vous pouvez passer à la partie suivante, **Immunothérapie**.

Les inhibiteurs de BRAF/MEK ont été étudiés dans une série d'essais cliniques par rapport aux inhibiteurs de BRAF à agent unique, qui ont servi de groupe témoin actif. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les thérapies ciblées à agent unique sont rarement utilisées, il est donc plus important de voir comment ces associations se sont comportées dans l'ensemble plutôt que de voir comment elles se sont comparées aux agents uniques.

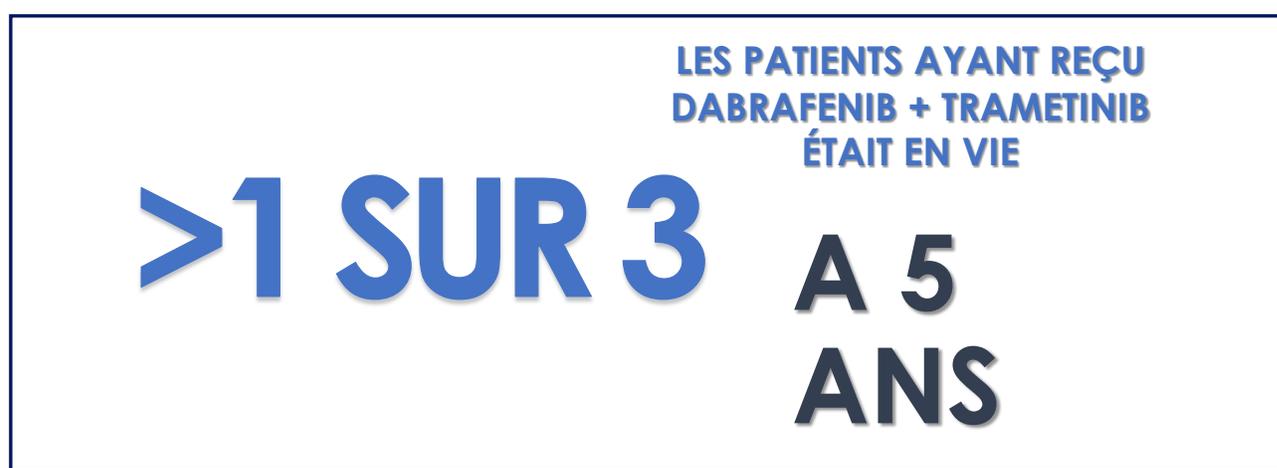
L'autre point à considérer est que ces trois combinaisons de thérapies ciblées se sont avérées efficaces. Il est important de se rappeler que nous ne savons pas quelle combinaison est la meilleure. Si vous et votre oncologue décidez d'utiliser une thérapie ciblée, vous pouvez examiner les profils généraux de ces différentes combinaisons et voir laquelle vous convient le mieux.

Dabrafenib + Trametinib

Cette association d'inhibiteurs BRAF/MEK a été évaluée dans plusieurs études. Nous nous concentrerons sur les données de l'étude COMBI-d (qui a comparé le dabrafénib + tramétinib au dabrafénib + placebo), de l'étude COMBI-v (qui a comparé le dabrafénib + tramétinib au vemurafénib seul, un inhibiteur de BRAF) ainsi que d'une étude de suivi qui a examiné les résultats à long terme (cinq ans) des deux études. Si vous souhaitez examiner ces études, veuillez consulter les citations Long 2015, Robert 2015a et Robert 2019a figurant dans la section **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

Résultats en matière de survie

Comme le montre le graphique 5, dans la mise à jour la plus récente des études cliniques, plus d'un patient sur trois (34%) traité avec dabrafenib + trametinib était en vie cinq ans après. Près d'un patient sur cinq ne présentait pas d'aggravation de la maladie (PFS) au bout de cinq ans.



Graphique 5. Résultats de la survie globale à 5 ans, pour le dabrafenib + trametinib.

Résultats de la réponse tumorale

Comme le montre le graphique 6, tiré du rapport préliminaire de l'étude COMBI-d, le taux de réponse global était plus élevé pour l'association - 69% des participants à l'essai ayant reçu le dabrafenib + le trametinib ont vu une réponse partielle ou complète par rapport au dabrafenib seul (53%).

Un avantage dans le taux de réponse global a également été observé avec le dabrafenib + trametinib par rapport au vemurafénib (étude COMBI-v). Le taux de réponse global était significativement plus élevé chez les patients recevant le dabrafenib + trametinib (64%) que chez ceux recevant le vemurafénib (51%).

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
			
Dabrafenib + trametinib	53%	16%	69%
Dabrafenib	40%	13%	53%

Graphique 6. Réponses tumorales dans l'étude COMBI-d.
ORR = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Résultats pour des sous-groupes spécifiques

Dans le rapport sur les résultats à long terme, les résultats de l'association dabrafenib + trametinib étaient meilleurs dans certains sous-groupes de patients.

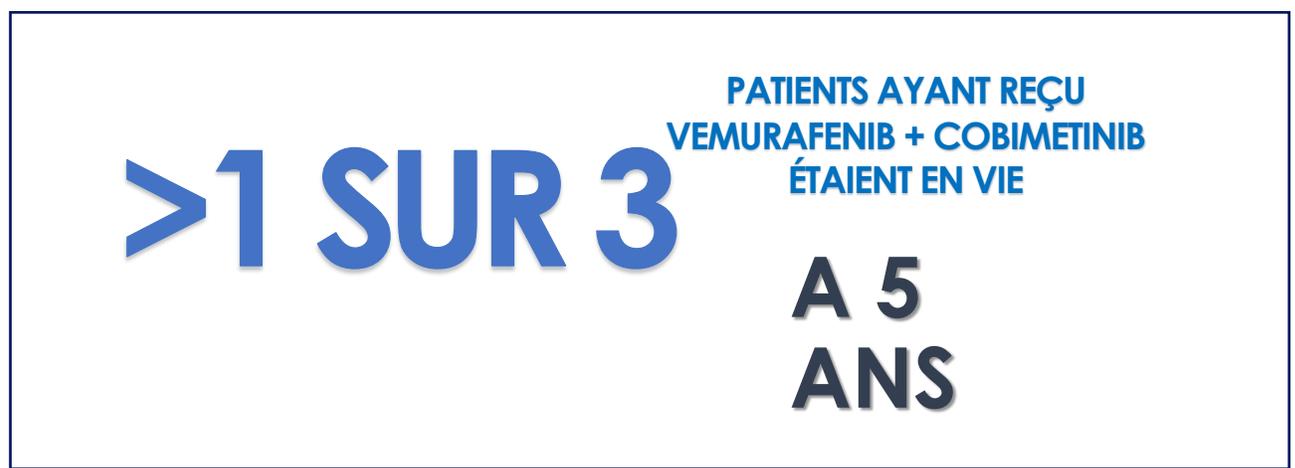
- **Patients présentant une faible charge tumorale** : Dans cette étude, l'investigateur a classé les patients comme ayant une faible charge tumorale lorsque la LDH de base était inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale et qu'il n'y avait pas plus de trois sites d'organes avec des métastases. Les patients à faible charge tumorale ont bien répondu: 55% étaient en vie à 5 ans contre 34% pour l'ensemble du groupe d'étude.
- **Répondants complets** : Pour les 109 patients qui ont eu une réponse complète au traitement, le taux de survie globale était de 71% à cinq ans.

Vemurafenib + Cobimetinib

Cette association a été évaluée dans plusieurs études. Nous nous concentrerons sur les données de l'étude CO-BRIM (qui a comparé le vemurafenib + cobimetinib au vemurafenib + placebo), l'étude BRIM-7 (qui a évalué le vemurafenib + cobimetinib chez des personnes n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de BRAF à des personnes ayant récemment progressé sous vemurafenib), ainsi qu'une étude de suivi qui a examiné les résultats à long terme (cinq ans) de l'étude BRIM-7. Si vous souhaitez examiner ces études, veuillez consulter les citations Ribas 2014, Larkin 2014 et Ribas 2019 figurant dans la section **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

Résultats en matière de survie

Comme le montre le graphique 7, plus d'un patient sur trois (39%) traités par vemurafenib + cobimetinib étaient en vie au bout de cinq ans. Cette proportion était la même qu'au bout de quatre ans, ce qui suggère qu'un sous-ensemble de patients connaît une issue favorable à long terme.



Graphique 7. Résultats de survie globale avec vemurafenib + cobimetinib à 5 ans.
ORR = réponse globale; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Résultats de la réponse tumorale

Comme le montre le graphique 8 de l'étude CO-BRIM, le taux de réponse global était de 68% chez les patients recevant la thérapie combinée, ce qui était nettement supérieur à celui des patients recevant un inhibiteur de BRAF seul (45%).

Résultats pour des sous-groupes spécifiques de patients

Les patients présentant des taux de LDH normaux et un diamètre tumoral ≤ 45 mm ont eu un taux de survie à trois ans de 53% avec la thérapie combinée, contre un taux de survie de $< 10\%$ pour les patients présentant un taux de LDH supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale.

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
			
Vemurafenib + cobimetinib	57	10	68
Vemurafenib + placebo	40	4	45

Graphique 8. Réponses tumorales dans l'étude CO-BRIM.
ORR = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Encorafenib + Binimetinib

En ce qui concerne l'association encorafénib + binimétinib, nous nous concentrerons sur les données de l'étude COLUMBUS (qui a comparé l'encorafénib + binimétinib à l'encorafénib seul et au vemurafénib seul), ainsi que sur une étude de suivi qui a examiné les résultats à long terme (cinq ans). Si vous souhaitez examiner ces études, veuillez consulter les citations de Dummer 2018, Ascierto 2020 et Dummer 2021 figurant dans la section **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

Résultats en matière de survie

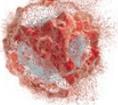
Comme le montre le graphique 9, à cinq ans, plus d'un tiers (35%) des patients traités par encorafénib + binimetinib étaient en vie.



Graphique 9. Résultats de la survie globale de l'encorafénib + binimetinib à 5 ans.

Résultats de la réponse tumorale

Dans l'étude COLUMBUS, le taux de réponse global était significativement plus élevé pour l'encorafenib + binimetinib (64%) que pour l'encorafenib (52%) ou le vemurafenib (41%), comme le montre le graphique 10.

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
			
Encorafenib + binimetinib	51%	13%	64%
Encorafenib	45%	7%	52%
Vemurafenib	33%	8%	41%

Graphique 10. Réponses tumorales dans l'étude COLUMBUS.
ORR = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Résultats pour des sous-groupes de patients spécifiques

Dans l'étude de suivi, les taux de survie globale et de survie sans progression étaient similaires dans les différents sous-groupes. Cependant, les patients présentant des taux élevés de LDH ne s'en sortaient pas aussi bien que les patients présentant des taux normaux de LDH, comme cela a été observé avec d'autres inhibiteurs de BRAF/MEK.

Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle

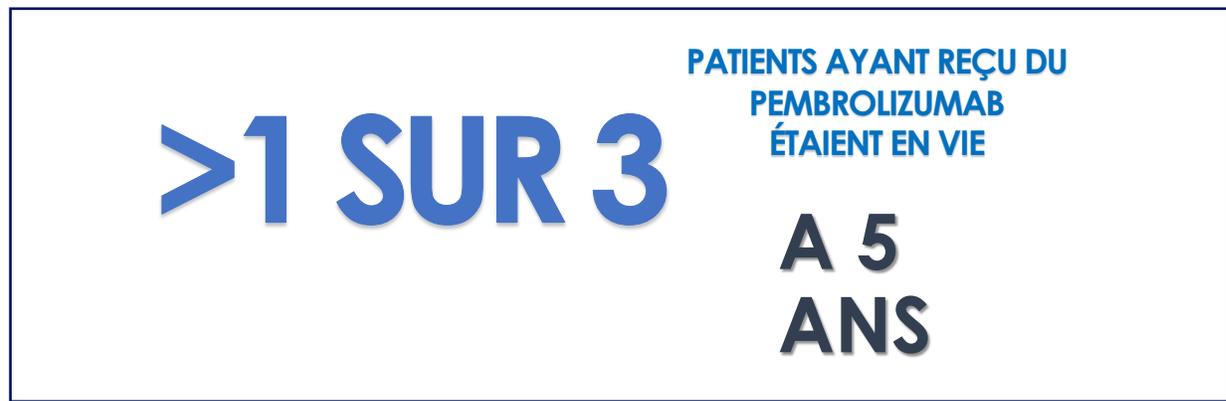
Le contenu ci-dessous présente les données relatives aux régimes de monothérapie et d'association d'inhibiteurs de PD-1. L'ipilimumab est un point de comparaison pour plusieurs de ces études puisqu'il était disponible commercialement et qu'il constituait la norme de soins lorsque les inhibiteurs de PD-1 étaient à l'étude. Comme les données le montrent, les inhibiteurs PD-1 en monothérapie ont une meilleure efficacité que l'ipilimumab en monothérapie. Pour cette raison, l'ipilimumab n'est plus fréquemment utilisé en monothérapie, et nous ne passerons pas en revue les études le concernant. Cependant, l'ipilimumab est encore utilisé commercialement dans le cadre d'une immunothérapie en combinaison.

Pembrolizumab

Le pembrolizumab en monothérapie a été évalué dans plusieurs études. Nous nous concentrerons sur les données de l'étude KEYNOTE-006 qui a comparé le pembrolizumab à l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome avancé et ayant pu recevoir un traitement avant, mais pas plus. Pour un examen de cette étude, voir Robert 2015b et Robert 2019b dans la partie **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

Résultats en matière de survie

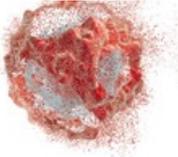
Dans l'étude KEYNOTE-006, plus d'un patient sur trois (39%) de tous les patients atteints de mélanome avancé et traités par pembrolizumab en monothérapie étaient en vie après cinq ans de suivi (graphique 11).



Graphique 11. Taux de survie globale à cinq ans avec le pembrolizumab pour l'étude KEYNOTE-006.

Résultats de la réponse tumorale

Comme le montre le graphique 12 de l'étude KEYNOTE-006, le taux de réponse global était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu le pembrolizumab que chez ceux ayant reçu l'ipilimumab.

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
			
Pembrolizumab (toutes les 2 semaines)	29%	5%	34%
Pembrolizumab (toutes les 3 semaines)	27%	6%	33%
Ipilimumab	10.4%	1.4%	12%

Graphique 12. Réponses tumorales dans l'étude KEYNOTE-006.

ORR = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Résultats pour des sous-groupes spécifiques

- **Les niveaux de PD-L1** : Dans l'étude KEYNOTE-006, les sous-groupes ont obtenu de bons résultats, à l'exception d'un petit sous-groupe qui présentait des niveaux de PD-L1 négatifs. Cependant, le faible nombre de personnes dans ce groupe rend les données difficiles à interpréter. Les chercheurs continuent d'évaluer le rôle des niveaux de PD-L1 et de la réponse. Mais pour l'instant, il n'est pas nécessaire de tester les niveaux de PD-L1 pour le traitement par inhibiteur de point de contrôle.
- **Traitement antérieur** : Dans une autre étude sur le pembrolizumab (KEYNOTE-001), la réponse globale était plus élevée dans le sous-groupe de patients sans traitement préalable (appelés "patients naïfs de traitement") que dans le groupe global de patients. Ce résultat est attendu, étant donné que la maladie qui progresse sous traitement est généralement plus difficile à traiter.

Nivolumab

Le nivolumab en monothérapie (seul) a été évalué dans plusieurs études. Nous nous concentrerons sur les données du rapport à long terme de l'étude CheckMate 067 (qui a évalué le nivolumab seul ou le nivolumab + ipilimumab en comparaison avec l'ipilimumab seul). Si vous souhaitez examiner cette étude, veuillez consulter la citation de Larkin 2019 et de Hodi 2022 figurant dans la partie **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

Résultats en matière de survie

Comme le montre le graphique 13, plus de quatre patients sur dix ayant reçu le nivolumab seul (44%) étaient en vie au bout de cinq ans. Ce pourcentage est supérieur à celui des patients ayant reçu l'ipilimumab seul (26%). Comme indiqué lors de la réunion de 2022 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), cet effet est durable. Après 7,5 ans, 42 % des patients traités par nivolumab étaient en vie.



Graphique 13. Proportion de patients vivants au bout de cinq ans ayant reçu du nivolumab dans l'étude Checkmate 067.

Résultats de la réponse tumorale

Comme le montre le graphique 14 de l'étude Checkmate 067, le taux de réponse global était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu le nivolumab seul (45%) que chez ceux ayant reçu l'ipilimumab seul (19%).

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
			
Nivolumab	26%	19%	45%
Ipilimumab	13%	6%	19%

Graphique 14. Réponses tumorales dans l'étude CheckMate-067.
ORR = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

Résultats pour des sous-groupes spécifiques

- **Statut *BRAF*** : La survie globale à cinq ans chez les patients traités par nivolumab était similaire mais légèrement supérieure chez les patients atteints d'un mélanome *BRAF*-positif (46%) par rapport à *BRAF*-négatif (43%).
- **LDH** : la survie globale à cinq ans des patients recevant du nivolumab était plus élevée chez les patients présentant des taux de LDH normaux (53%) que chez les patients présentant des taux de LDH élevés (28%).
- **L'expression de PD-L1** : L'expression de PD-L1 seule n'a pas affecté les résultats.

Nivolumab + Relatlimab (Non disponible en france)

Cette association a été comparée au nivolumab seul chez des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV non traité antérieurement et ne pouvant être traité chirurgicalement. Nous nous concentrerons sur l'étude RELATIVITY-047. Si vous souhaitez examiner cette étude, veuillez consulter Tawbi 2022 et Long 2022 dans le document LECTURE EN PROFONDEUR DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE.

Résultats en matière de survie

Le principal résultat de l'étude était la survie sans progression (SSP). À 12 mois, la SSP était de 48 % pour l'association contre 36 % pour le nivolumab seul. Après 19,3 mois de suivi médian, la SSP médiane était de 10,2 mois pour l'association nivolumab + relatlimab et de 4,6 mois pour le nivolumab seul. Les taux de survie globale à 24 mois étaient de 64 % pour nivolumab + relatlimab contre 58 % pour nivolumab seul.

Résultats de la réponse tumorale

Les résultats de la réponse tumorale sont présentés dans le graphique 15 ci-dessous.

	RP (la tumeur rétrécit de 30% ou plus)	RC (la tumeur disparaît)	ORR (RP + RC)
Nivolumab + relatlimab	27%	16%	43%
Nivolumab	19%	14%	33%

Graphique 15. Réponses tumorales dans l'étude RELATIVITY-047.
ORR = taux de réponse global ; CR = réponse complète ; PR = réponse partielle.

Résultats pour des sous-groupes spécifiques

Les résultats de l'étude RELATIVITY-047 suggèrent que l'association nivolumab + relatlimab est favorisée dans les principaux sous-groupes pronostiques, indépendamment de l'expression de LAG-3, du statut mutationnel de BRAF, du stade AJCC, du niveau de LDH et de la charge tumorale.

Immunothérapie intralésionnelle plus traitement par inhibiteur PD-1

Plusieurs études ont évalué ou sont en train d'évaluer le T-VEC en association avec des inhibiteurs de points de contrôle pour les patients atteints de métastases injectables et non injectables. Si vous souhaitez examiner ces études, veuillez consulter les citations de Gogas 2021 et de Chesney 2018 figurant dans la partie **LECTURE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE**.

L'association T-VEC plus pembrolizumab a été comparée au pembrolizumab seul chez des patients atteints de mélanome avancé. Bien que la survie médiane sans progression ait été de 14,3 mois pour l'association contre 8,5 mois pour le pembrolizumab seul, cette différence n'était pas significative. La survie globale ne devrait pas atteindre une statistique significative lors de l'analyse prévue. Le taux de réponse global était de 48,6% pour le groupe T-VEC + pembrolizumab, contre 41,3% pour le groupe pembrolizumab seul, ce qui n'était pas non plus, statistiquement significatif. Par conséquent, cette étude a été considérée comme, non concluante "sans preuve".

L'association T-VEC plus ipilimumab a été comparée à l'ipilimumab seul chez des patients atteints d'un mélanome avancé. Le critère d'évaluation principal de cette étude était le taux de réponse global, qui était significativement meilleur dans le groupe T-VEC plus ipilimumab (39%) par rapport au groupe ipilimumab seul (18%). Cette étude n'a pas rapporté encore de données sur la survie globale, car les patients étaient toujours suivis au moment de sa publication. Cependant, les données de survie sans progression ont été améliorées avec l'association T-VEC + ipilimumab (8,2 mois), par rapport au groupe ipilimumab seul (6,4 mois).

Bien que les études soient toujours en cours, ces données ne sont pas très encourageantes. Dans la pratique clinique, il est peu probable que le T-VEC soit utilisé en conjonction avec un traitement par un inhibiteur de PD-1 pour améliorer l'efficacité de ce dernier.

Médicaments pour les métastases cérébrales

Bon nombre des premières études sur les traitements évoqués ci-dessus excluaient les patients atteints de métastases cérébrales. Cependant, d'autres études ont été menées et nous aident à mieux cerner le rôle des différents traitements contre les métastases cérébrales. Un examen des données soutenant l'utilisation de ces agents pour les métastases cérébrales révèle certaines mises en garde :

- Les associations d'inhibiteurs BRAF/MEK ont une activité contre les métastases cérébrales, mais les taux de réponse sont plus faibles que pour les métastases situées en dehors du cerveau (maladies extra-crâniennes ou hors cérébrale). Ces agents sont tout de même efficaces chez les patients BRAF positifs qui présentent une maladie symptomatique ayant nécessité des corticostéroïdes.
- Les inhibiteurs de points de contrôle, seuls ou en association, sont efficaces contre les métastases cérébrales. Plusieurs de ces études sont en cours. Cependant, les corticostéroïdes pouvant interférer avec l'activité des inhibiteurs de points de contrôle, leur utilisation chez les patients recevant des corticostéroïdes pour des métastases cérébrales symptomatiques est limitée. Cette association d'anti PD1 n'est pas accessible pour les patients atteints d'un mélanome BRAF positif.
- Certains experts proposent que les inhibiteurs de points de contrôle - en particulier la thérapie en combinaison - soient utilisés en association avec le SRS chez les patients présentant quelques ou une seule métastase cérébrale. Pour les patients dont la maladie cérébrale est symptomatique ou progresse rapidement, un traitement à base d'inhibiteurs BRAF/MEK peut être utilisé chez les patients BRAF positifs.

EFFETS SECONDAIRES DES THÉRAPIES DE STADE IV

Les effets secondaires des médicaments destinés à prendre en charge le mélanome de stade IV sont présentés ci-dessous. Pour chaque type de traitement, nous décrivons les effets secondaires les plus courants, ressentis par 10% (ou plus) des patients, quelle que soit leur grade (gravité). Nous listons également séparément les effets secondaires graves, c'est-à-dire ceux qui sont considérés comme sévères (de haut grade) ou mettant la vie en danger. Dans la liste des effets secondaires courants, nous nous sommes concentrés sur les signes cliniques (preuve objective de l'effet secondaire que quelqu'un d'autre peut observer visuellement, comme par exemple : une bosse) et les symptômes (l'expérience subjective de l'effet secondaire que vous ressentez, comme par exemple : la fatigue) plutôt que sur les anomalies de laboratoire, comme l'élévation des enzymes hépatiques. Cependant, nous avons tenu compte des anomalies de laboratoire dans la discussion sur les effets secondaires graves, où elles sont regroupées par système organique (par exemple, les problèmes rénaux et hépatiques).

Thérapies ciblées

La thérapie ciblée est associée à une série d'effets secondaires.

Dans l'analyse à 5 ans des études sur le dabrafenib + tramétinib, 98% des patients ayant reçu l'association ont signalé des effets secondaires. Les effets secondaires courants sont présentés dans le graphique 16.

Graphique 16. Effets secondaires courants du dabrafenib + tramétinib (survenant chez 10% ou plus des patients).

Effets secondaires courants associés au dabrafenib + tramétinib		
• Fièvre (58%)	• Frissons (34%)	• Éruption cutanée (28%)
• Nausées (37%)	• Vomissements (31%)	• Toux (25%)
• Diarrhée (36%)	• Hypertension artérielle (29%)	• Gonflement (19%)
• Maux de tête (35%)	• Douleurs articulaires (29%)	• Douleurs musculaires (18%)
• Fatigue (35%)		

Dans l'étude vemurafenib + cobimetinib, 99 % des patients ont signalé des effets secondaires. Dans l'étude de suivi à 18 mois, les effets secondaires courants du cobimétinib et du vémurafénib ont été constatés comme le montre le graphique 17. (Nous n'avons pas inclus les anomalies de laboratoire).

Graphique 17. Effets secondaires courants du vemurafenib + cobimetinib (survenant chez 10 % ou plus des patients).

Effets secondaires courants/anomalies de laboratoire associés au vemurafenib et au cobimetinib		
• Éruption cutanée (73%)	• Douleurs articulaires (38%)	• Diminution de l'appétit (20%)
• Diarrhée (61%)	• Fièvre (29%)	• Perte de cheveux (17%)
• Photosensibilité (48%)	• Problèmes de rétine (27%)	• Diminution de la fonction cardiaque (12%)
• Nausées (43%)	• Vomissements (26%)	• Épaississement de la peau (10%)

Dans l'étude encorafenib + binimetinib, des effets secondaires sont apparus chez une grande partie des patients. Les effets secondaires les plus fréquents sont présentés dans le graphique 18.

Graphique 18. Effets secondaires courants de l'encorafenib + binimetinib (survenant chez 10% ou plus des patients).

Effetti indesiderati comuni associati a encorafenib + binimetinib	
• Fatigue (43%)	• Maux de tête (22%)
• Nausées (41%)	• Éruption cutanée (22%)
• Diarrhée (37%)	• Constipation (22%)
• Vomissements (30%)	• Problèmes de vision (20%)
• Douleur abdominale (28%)	• Fièvre et frissons (18%)
• Douleurs/gonflements articulaires (26%)	• Peau sèche (16%)
• Problèmes musculaires (23%)	• Perte de cheveux (14%)
• Épaississement de la peau (23%)	• Démangeaisons (13%)

Il est important de prendre en compte les effets secondaires sévères des thérapies ciblées.

Dans les informations sur le produit dabrafenib/trametinib, il existe une mise en garde concernant les effets secondaires sévères suivants :

- Risque de nouveaux cancers de la peau, de problèmes de saignement, de problèmes d'estomac ou d'intestin, de caillots sanguins, de problèmes cardiaques, de problèmes oculaires, de problèmes pulmonaires, de fièvre sévère, de problèmes cutanés sévères, d'augmentation du taux de sucre dans le sang, de dégradation des globules rouges (anémie) chez les personnes souffrant d'un déficit en G6PD, d'effets néfastes sur le développement du fœtus

Pour le vemurafenib/cobimetinib, il existe une mise en garde concernant les effets secondaires sévères suivants :

- Risque de nouveaux cancers de la peau, problèmes de saignement, réactions allergiques, réactions cutanées sévères, problèmes de rythme cardiaque, problèmes de foie, problèmes oculaires, problèmes musculaires, photosensibilité; aggravation des effets secondaires de la radiothérapie, problèmes de tissu conjonctif (épaississement de la chair des mains/pieds).

Pour l'encorafenib/binimetinib, il existe une mise en garde concernant les effets secondaires sévères suivants :

- Risque de nouveaux cancers de la peau, de problèmes cardiaques (y compris l'insuffisance cardiaque), de caillots sanguins, de problèmes de saignement, de problèmes oculaires, de problèmes pulmonaires ou respiratoires, de problèmes hépatiques, de problèmes musculaires, de modifications du rythme cardiaque, d'effets néfastes sur le fœtus.

Comment les effets secondaires des thérapies ciblées sont-ils gérés ?

Avec une thérapie ciblée, il est parfois possible de gérer un effet secondaire individuel avec des médicaments spécifiques (par exemple, un antipyrétique pour la fièvre) et des soins de soutien (par exemple, augmenter la quantité d'eau ingérée chez les patients qui ont de la fièvre). D'autres fois, ces effets secondaires peuvent être gérés soit par une diminution de la dose, soit par l'arrêt bref d'un ou des deux médicaments, puis par la reprise du ou des médicaments après la disparition des symptômes. Parfois, lorsque le ou les médicaments sont repris, c'est à une dose plus faible, dans le but d'éliminer l'effet secondaire ou de réduire son impact. Dans certains cas rares, il peut être nécessaire d'arrêter définitivement le médicament. Lorsque les patients cessent de prendre les médicaments, ceux-ci sont éliminés de l'organisme en quelques jours, et les symptômes disparaissent en même temps.

L'un des problèmes de sécurité que pose la thérapie ciblée est le risque d'interactions médicamenteuses, car ces médicaments sont décomposés par une enzyme commune qui décompose également d'autres médicaments. Si vous prenez d'autres médicaments, parlez-en avec votre oncologue. Ce problème de sécurité est particulièrement important si vous prenez des médicaments susceptibles de provoquer des arythmies cardiaques ou si vous prenez des contraceptifs hormonaux, car ces deux types de médicaments peuvent provoquer des interactions médicamenteuses avec la thérapie ciblée. Les interactions médicamenteuses sont moins problématiques avec les immunothérapies, car elles ne sont pas dégradées par les mêmes enzymes que celles qui agissent sur la plupart des médicaments sur ordonnance.

La fondation AIM a élaboré des fiches de gestion des effets secondaires pour ces thérapies ciblées. Elles vous aident à reconnaître les effets secondaires et à savoir quoi faire à leur sujet. Voir ci-dessous :

Ressources AIM *(Cliquez sur les cercles pour voir les fiches)*

MEKTOVI-BRAFTOVI
Fiche de gestion

TAFINLAR-MEKINIST
Fiche de gestion

COTELLIC-ZELBORAF
Fiche de gestion

Immunothérapie

L'immunothérapie est associée à une série d'effets secondaires. Certains sont directement liés au médicament, d'autres sont provoqués par l'activation du système immunitaire par le médicament.

Inhibiteurs de points de contrôle

Étant donné que les inhibiteurs de points de contrôle agissent en reprogrammant le système immunitaire de l'organisme pour qu'il combatte le cancer, le système immunitaire peut s'emballer et attaquer n'importe quel organe ou tissu, même sain. Si vous recevez une immunothérapie, vous pouvez présenter toute une série d'effets secondaires affectant n'importe quelle partie de votre corps. De plus, comme ces effets secondaires sont causés par les modifications de votre système immunitaire et non directement par le médicament, ils peuvent survenir à tout moment pendant le traitement ou même après la fin de celui-ci.

Dans les essais cliniques sur le pembrolizumab et le nivolumab, la plupart des patients ont présenté des effets secondaires qui pouvaient être liés au traitement. Les effets secondaires sévères ou mettant la vie en danger sont généralement survenus chez moins de 20% des patients. Le graphique 19 énumère les effets secondaires courants associés au pembrolizumab, le graphique 20 ceux associés au nivolumab, et graphique 21 ceux associés au nivolumab + relatlimab.

Dans l'étude KEYNOTE 006, 98% des patients traités par pembrolizumab ont présenté au moins un effet secondaire lié au traitement. Voir ci-dessous pour les plus fréquents.

Dans l'analyse de l'étude CheckMate 067, 87% des patients ayant reçu du nivolumab seul ont eu des effets secondaires liés au traitement. Les effets secondaires les plus fréquents sont présentés dans le graphique 20.

Dans l'étude RELATIVITY-047 portant sur le relatlimab + nivolumab, 97 % des patients ont présenté un effet secondaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont présentés dans le graphique 21.

Graphique 19. Effets secondaires courants associés au pembrolizumab (survenant chez 10% ou plus des patients).

Effets secondaires courants associés au pembrolizumab	
• Sensation de fatigue (26%)	• Nausées (14%)
• Démangeaisons de la peau (21%)	• Douleurs articulaires (14%)
• Diarrhée (selles molles) 19%	• Faiblesse (13%)
• Éruption cutanée (17%)	• Vitiligo (dépigmentation de la peau) (13%)

Graphique 20. Effets secondaires courants associés au nivolumab (survenant chez 10% ou plus des patients).

Effets secondaires courants associés au nivolumab	
• Sensation de fatigue (36%)	• Nausées (13%)
• Éruption cutanée (24%)	• Douleurs articulaires (11%)
• Démangeaisons de la peau (23%)	• Diminution de l'appétit (11%)
• Diarrhée (22%)	• Thyroïde basse (10%)

Graphique 21. Effets secondaires fréquents associés au relatlimab/nivolumab (survenant chez 15 % ou plus des patients).

Effets secondaires fréquents associés à nivolumab + relatlimab	
• Douleur dans les muscles ou le système squelettique (45%)	• Maux de tête (18%)
• Sensation de fatigue (39%)	• Nausées (17%)
• Éruption cutanée (28%)	• Baisse de la thyroïde (17%)
• Démangeaisons (25%)	• Diminution de l'appétit (15%)
• Diarrhée (24%)	• Toux (15%)

Les effets secondaires potentiellement sévères des inhibiteurs de points de contrôle peuvent mettre la vie en danger. Ces effets secondaires sont présentés dans le graphique 21. Cette liste n'est pas exhaustive - comme mentionné précédemment, tout organe ou système corporel peut être affecté. Il peut s'agir de données à plus long terme. Par exemple, le nivolumab + relatlimab est associé à une myocardite à médiation immunitaire, survenue chez un peu moins de 2 % des patients.

Graphique 22. Effets secondaires généraux et graves des inhibiteurs de points de contrôle*.

Effet secondaire potentiellement sévère	Taux d'occurrence (% des patients affectés) Globale			Taux d'occurrence grave ou mettant la vie en danger (% de patients affectés)		
	Inhibiteur PD-1 seul (tel que nivolumab ou pembrolizumab)	Thérapie combinée (nivolumab + ipilimumab)	Thérapie combinée (nivolumab + relatlimab)	Inhibiteur PD- 1 seul (tel que nivolumab ou pembrolizumab)	Thérapie combinée (nivolumab + ipilimumab)	Thérapie combinée (nivolumab + relatlimab)
Problèmes de peau						
Éruption cutanée	9% à 40%	53%	28%	1% ou moins	15%	1%
Démangeaisons	14% à 27%	39%	25%	0%	2%	1%
Problèmes intestinaux						
La diarrhée , qui peut entraîner une déshydratation	15% à 36%	54%	24%	2,5% à 5	11%	1%,
Colite (inflammation du côlon)	De 1% à 4%	25%	5%	3% ou moins	14%	1%
Problèmes hormonaux						
Thyroïde (le plus fréquent)	10 à 11%	20% ou plus	17%	1% ou moins	1% ou moins	0%
Autres endocrinopathies impliquant le pancréas (diabète), les glandes surrénales ou l'hypophyse (centre de contrôle du cerveau).	Moins de 3%	Moins de 1%	7%	Moins de 1%	Moins de 3%	<2%
Problèmes de foie	Moins de 5%	25%	6%	1% à 2 %	15%	4%
Problèmes pulmonaires (pneumonie)	1% à 5%	7% à 10%	4%	1% à 2%	1% à 2%	Moins de 1%
Problèmes neurologiques (y compris maux de tête et neuropathie périphérique)	6%	12%	20%	Moins de 1%	Moins de 1%	1%
Problèmes rénaux	1% à 5%	4% à 5%	2%	Moins de 1%	Moins de 1%	1%

*Les taux d'effets secondaires sont répertoriés à partir d'essais cliniques ou de rapports sur les produits, qui peuvent inclure des données à plus long terme. Les taux peuvent être plus élevés en réalité. Les effets secondaires sont généralement regroupés du plus commun au moins commun.

La fondation AIM a élaboré des fiches de gestion des effets secondaires des inhibiteurs de points de contrôle. Elles vous aident à reconnaître les effets secondaires et à savoir comment réagir. Voir



Comment ces effets secondaires sont-ils gérés ?

Avec l'immunothérapie, la réduction de la dose n'est généralement pas recommandée. La gestion de ces effets secondaires implique généralement l'arrêt de l'immunothérapie, puis la gestion de l'effet secondaire. Dans de nombreux cas, des corticostéroïdes sont administrés pour réduire la réponse immunitaire, après quoi l'immunothérapie peut être reprise. Mais dans les cas sévères, il peut être nécessaire d'arrêter complètement le médicament.

Les effets secondaires du T-VEC sont gérés comme la grippe, et des précautions spécifiques sont prises pour éviter la propagation du virus de l'herpès.

Comment les médicaments sont administrés

Pour la thérapie ciblée, vous prendrez des gélules/comprimés deux fois par jour avec des plages de jeûns tant que vous tolérerez l'association et que le mélanome ne progressera pas.

Le pembrolizumab est administré en perfusion intraveineuse dans le bras, dans un service d'hôpital de jour. Le médicament est généralement administré toutes les trois semaines ou toutes les six semaines durant un ou deux ans). La perfusion dure 30 minutes et des examens seront effectués en plus, comptez au moins deux à trois heures à l'hôpital.

Le nivolumab est administré sous forme de perfusion intraveineuse (IV) dans le bras, dans un service d'hôpital de jour. Le médicament est généralement administré toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines durant un ou deux ans. La perfusion dure 30 minutes et des examens seront effectués en plus, comptez au moins deux à trois heures à l'hôpital.

Le relatlimab et le nivolumab (non disponible en France) sont administrés ensemble dans une formulation prémélangée. L'association est administrée par voie IV sur une période de 30 minutes. L'association sera administrée toutes les 4 semaines. Le traitement est administré tant que vous le tolérez et que le mélanome n'évolue pas. Votre médecin déterminera le nombre de traitements dont vous avez besoin.

Dès lors que vous avez une meilleure compréhension de la manière dont chaque traitement est administré, voici quelques questions que vous pouvez vous poser et qui vous aideront à déterminer quelle option de traitement est la meilleure pour vous :

Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est généralement administrée par voie orale (par la bouche).

- Que ressentez-vous à l'idée de devoir prendre des "pilules" tous les jours ?
- Vous souviendrez-vous de prendre vos médicaments deux fois par jour, tous les jours ? Aux mêmes heures ? Et ne pas manger avant et après.
- Allez-vous pouvoir vous organiser pour la prise des pilules et le respect des plages de jeûns ? Que faire si vos médicaments exigent d'être pris à jeun (si vous choisissez par exemple de jeuner au moins deux heures avant la prise et une heure après la prise, avant de dîner) ?

De nombreux patients s'attendent à ce que les pilules aient moins d'effets secondaires que les médicaments par voie intraveineuse, mais ce n'est pas toujours le cas. Les médicaments administrés par voie orale peuvent provoquer des éruptions cutanées ou des courbatures, tout comme les perfusions intraveineuses, et vous pouvez être moins bien préparé mentalement aux effets secondaires d'un médicament administré par voie orale que ceux d'une perfusion.

Immunothérapie

L'immunothérapie est généralement administrée par perfusion dans un hôpital.

- Êtes-vous prêt à vous rendre dans un hôpital toutes les deux, trois, quatre ou six semaines ?
- Pouvez-vous aménager votre emploi du temps pour être à l'hôpital toutes les deux, trois, quatre ou six semaines pendant plusieurs heures ?
- Vous aurez besoin d'une chambre implantable pour recevoir l'immunothérapie si vos veines sont trop fragiles.

GROSSESSE ET FERTILITÉ

Prévention de la grossesse

Que vous soyez une femme en âge de procréer ou un homme sexuellement actif, il est important que vous utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant la période spécifiée par la suite. Ces médicaments peuvent laisser des séquelles au fœtus. Les avertissements relatifs aux risques pour le fœtus et à l'utilisation d'une méthode de contraception varient d'un médicament à l'autre.

Thérapies ciblées

- Les personnes prenant le dabrafenib + tramétinib doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace telle qu'un préservatif, un diaphragme ou un spermicide pendant le traitement et pendant quatre mois après la dernière dose. La contraception hormonale n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction avec cette association médicamenteuse.
- Les personnes prenant le vemurafenib + cobimétinib doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace telle qu'un préservatif, un diaphragme ou un spermicide pendant le traitement et pendant deux semaines après la dernière dose. La contraception hormonale n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction avec cette association médicamenteuse.
- Les personnes prenant l'encorafénib + binimétinib doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace telle qu'un préservatif, un diaphragme ou un spermicide pendant le traitement et pendant un mois après la dernière dose. La contraception hormonale n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction avec cette association médicamenteuse.

Immunothérapies

- Pour le **nivolumab** ou le **pembrolizumab**, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant six mois après la dernière dose du traitement.

FERTILITÉ

La fertilité et la volonté d'avoir un enfant peuvent être des sujets importants à prendre en considération. Nous savons peu de choses en particulier sur l'impact de ces médicaments sur la fertilité. Ce que l'on sait, c'est qu'une fois que la thérapie ciblée est interrompue, il n'y a généralement pas d'effets secondaires à long terme, et les médicaments sont éliminés de votre système relativement rapidement. Si vous utilisez une méthode de contraception efficace et que vous ne concevez pas pendant les quatre mois suivant l'arrêt du traitement, il est peu probable que le médicament ait un effet à long terme sur la fertilité.

Avec l'immunothérapie, les questions de fertilité sont plus complexes en raison de l'impact potentiel à long terme de ces médicaments sur le système immunitaire, tant chez les hommes que chez les femmes. Des effets secondaires peuvent survenir (notamment des modifications hormonales telles que des problèmes d'hypophyse ou de thyroïde) et pourraient avoir un impact sur la fertilité en raison de la nécessité d'une supplémentation hormonale. Encore une fois, vous devriez éviter d'essayer de concevoir un enfant pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.

Il est important d'avoir une conversation franche avec votre équipe oncologique sur vos éventuels inquiétudes au sujet de la fertilité **avant de commencer le traitement**. Vous pourriez également envisager de consulter un spécialiste de la fertilité qui connaît bien ce sujet chez les patients atteints d'un cancer. Vous pourriez discuter de la possibilité de congeler certains de vos ovules/ spermatozoïdes avant le traitement si vous envisagez d'essayer de concevoir plus tard. Votre équipe d'oncologie pourra vous donner des noms des spécialistes qui pourront vous aider.



PRISE DE DÉCISION PARTAGÉE

Les fiches de travail suivantes peuvent être utilisées pour évaluer vos options de traitement en fonction des différents facteurs les plus importants pour vous. Il existe une fiche pour la thérapie ciblée, l'immunothérapie et les options immuno-thérapeutiques plus agressives (y compris les traitements en combinaison).

Fiche de travail 1 : Thérapie ciblée

Facteur à prendre en compte	Mes réflexions	Mesure de l'importance des facteurs à prendre en compte				
Le statut de la tumeur (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efficacité de la thérapie prévue dans ma situation		1	2	3	4	5
Effets secondaires		1	2	3	4	5
Commodité de la posologie du traitement		1	2	3	4	5
Ma Qualité de vie		1	2	3	4	5
Fertilité		1	2	3	4	5
Autres facteurs		1	2	3	4	5

- 1 – Pas du tout important
- 2 – Légèrement important
- 3 – Important
- 4 – Assez important
- 5 – Très important

Fiche de travail 2 : Traitement à agent unique dirigé contre le PD-1 (par exemple, nivolumab ou pembrolizumab qui sont des anti PD1)

Facteur à prendre en compte	Mes réflexions	Mesure de l'importance des facteurs à prendre en compte				
Le statut de la tumeur (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efficacité de la thérapie prévue dans ma situation		1	2	3	4	5
Effets secondaires		1	2	3	4	5
Commodité de la posologie du traitement		1	2	3	4	5
Ma Qualité de vie		1	2	3	4	5
Fertilité		1	2	3	4	5
Autres facteurs		1	2	3	4	5

1 – Pas du tout important

2 – Légèrement important

3 – Important

4 – Assez important

5 – Très important

SURVIE ET ORGANISATION AVANCÉE DES SOINS

Les patients atteints de mélanome vivent plus longtemps que jamais, il est important de penser à l'impact de la maladie et des thérapies sur votre vie en général. Vous devrez faire face aux effets émotionnels et physiques du traitement. Compte tenu des difficultés auxquelles vous êtes confrontés, vous souhaitez peut-être entrer en contact avec d'autres patients qui partagent la même expérience du cancer. Une aide professionnelle peut s'avérer nécessaire pour faire face à l'anxiété ou aux autres émotions fortes associées à votre diagnostic en stade IV. Il se peut que la thérapie vous réussisse, mais aussi que vous ayez peur que la maladie revienne. Vous pouvez travailler avec votre équipe de soins oncologiques pour élaborer un projet de soins et de soutien aux survivants. Ce projet vous aidera à être proactif dans le maintien de votre santé et à assurer une surveillance adéquat de votre santé après le traitement. Pour en savoir plus sur ce sujet, consultez la page de AIM : <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/survivorship/>.

Votre équipe de soins s'efforce d'obtenir les meilleurs résultats qu'elle le puissent, contre le cancer. Malheureusement, les choses évoluent parfois différemment de ce qui était prévue. C'est pourquoi il est recommandé de tout envisager et d'organiser les suites d'un mauvais scénario, afin de s'assurer que vos souhaits seront respectés autant que possible. Cette organisation prévisionnelle peut tout inclure. Choix d'une personne de confiance (qui prendra des décisions à votre place), évaluation des circonstances qui feraient que vous souhaitiez arrêter le traitement et renoncer à tout autres, choix d'un établissement de soins palliatifs, rédaction de votre testament ou d'autres choses de la vie, qui sont difficiles à organiser lorsque la fatigue, le stress, la douleur ou l'évolution fulgurante de la maladie sont là.

Il est préférable de travailler ces sujets lorsque vous vous sentez bien - si vous le reportez, vous risquez de ne pas prendre des décisions réfléchies. Il se peut aussi que vous n'avez pas l'occasion d'organiser quoi que ce soit, ce qui peut entraîner un stress et une confusion supplémentaires inutiles pour vous et vos proches. Une ressource de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sur l'organisation avancée est incluse dans la section **RESSOURCES D'INFORMATION** à la fin de ce document.

Réflexions finales

Nous espérons que ce guide vous sera utile pour évaluer les options qui s'offrent à vous pour le mélanome en stade IV qui a été diagnostiqué. Notre objectif est de vous donner les moyens de travailler avec votre équipe d'oncologie pour prendre la meilleure décision pour vous. Nous avons inclus dans la liste ci-dessous d'autres ressources que vous pourriez consulter pour évaluer vos options. En étant informé, vous êtes dans la meilleure position pour jouer un rôle actif dans cette décision très importante.

INFORMATION RESSOURCES

MélanomeFrance

<http://melanomefrance.com/>

Association loi 1901, créée par et pour les patients atteints d'un Mélanome Malin et proches de patients actifs dans le suivi d'un patient.

AIM au mélanome

Informations générales: <https://www.aimatmelanoma.org>

Pour les soignants: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/caregiving>

Ressources pour les patients. Mélanome : Classification et stade du mélanome de la peau

Disponible sur https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx

LECTURE APPROFONDIE DES DOCUMENTS SCIENTIFIQUES

- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.
- Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. (2019). Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187–194.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2015). coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation–positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015;13(Suppl 1):O4.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763.
- Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1658-1667.
- Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2016;34(15 suppl):9510.
- Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28:1137-1144.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.
- Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) In patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Abs 1041MO. Presented at the ESMO Congress 2021, September 20, 2021.
- Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1719-1725.
- Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97-106.
- Gogas HJ, Ribas A, Chesney J. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). Abstract 10370. Presented on September 18, 2021. ESMO 2021.
- Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev.* 2020;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083.

Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019;30:582–588.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma: pooled analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4:1382-1388.

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182-3190.

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol.* 2022;40(16) suppl, 9522-9522. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-1546.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:1631-1639.

Long GV, Hodi FS, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: overall survival and response rates from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol.* 2022;40(36) suppl, 360385-360385. doi:10.1200/jco.2022.40.36_suppl.360385

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-451.

National Cancer Institute SEER Database Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed September 7, 2021.

Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813-823. doi: 10.1056/NEJMoa2211437

Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):9020.

Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:46-53.

Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell.* 2017;170:1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1031-1032.

Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15:954-965. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8. Epub 2014 Jul 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014;15:417.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-918.

^aRobert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-39.

^bRobert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.

^aRobert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626-636.

^bRobert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:1239-1251.

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34. doi:10.1056/NEJMoa2109970

REMERCIEMENTS

Cette brochure a été réalisée grâce à une collaboration entre la fondation AIM at Melanoma et Terranova Medica, LLC.

Nous tenons à remercier notre faculté de consultants pour la direction et la révision du contenu :

Anna Pavlick, BSN, MSc, DO, MBA

Professeur de médecine, Division d'hématologie et d'oncologie médicale
Collège de médecine Weill Cornell
New York, New York

Michael A. Postow, MD

Co-responsable de l'équipe de gestion des maladies du mélanome
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Professeur adjoint de médecine
Collège médical Weill Cornell
New York, New York

L'élaboration de cette brochure a été financée par des subventions à l'éducation sans restrictions defrom Alkermes; Amgen; Bristol Myers Squibb; et Novartis Pharmaceutical Corporation.

AIM aimerait remercier l'association Melanome France pour la relecture attentive de cette brochure.

À PROPOS DE AIM AT MELANOMA

AIM at Melanoma est engagée à l'échelle mondiale et investie à l'échelle locale dans la lutte contre le mélanome par la recherche innovante, la réforme législative, l'éducation et l'aide aux patients et aux soignants. Fondée en 2004, AIM at Melanoma est la plus grande fondation internationale de la recherche d'un remède contre le mélanome.

Nous nous consacrons à :

L'innovation dans la recherche sur le mélanome

Nous pensons que le remède contre le mélanome sera trouvé plus rapidement en réunissant des chercheurs de renommée mondiale et en finançant leurs recherches collaboratives. Nos trois initiatives de recherches mondiales qui changent de paradigme, y compris le Consortium de la banque de tissus de mélanome, sont sur le point de redéfinir l'avenir du mélanome.

Législation, politique et plaidoyer

Nous sommes la voix respectée concernant le mélanome à travers le pays. Lorsque les médicaments sont approuvés, les lois rédigées et les recherches évaluées, AIM est là pour en parler au nom des patients et de leurs familles. Nous sommes des conseillers de confiance des sociétés pharmaceutiques, des conseils médicaux et des agences gouvernementales sur des sujets importants concernant les patients atteints de mélanome.

Informations et ressources

Tant aux États-Unis qu'à l'échelle mondiale, nous fournissons des informations et des ressources complètes et faciles d'accès sur le mélanome aux patients et aux professionnels de la santé. Pour plus d'informations sur AIM at Melanoma, rendez-vous sur www.AIMatMelanoma.org.
<https://melanomefrance.com/>



APPENDICE : DIAGNOSTIC ET SUIVI D'UN MÉLANOME EN STADE IV

INTRODUCTION

Cette section aborde certaines des méthodes utilisées par votre oncologue pour diagnostiquer et évaluer le mélanome en stade IV. Une fois qu'un patient a été diagnostiqué au stade IV de la maladie, bon nombre de ces tests peuvent également être répétés pendant la phase de surveillance.

SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE AU STADE IV

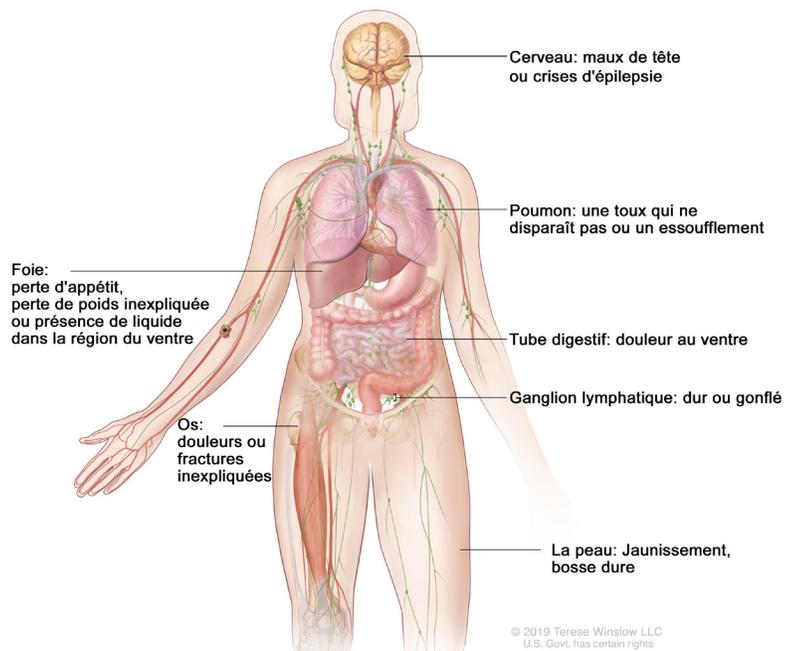
Le mélanome en stade IV peut être suspecté sur la base d'exams d'imagerie, ou vous pouvez avoir eu des symptômes qui ont inquiété votre équipe médicale. Ces symptômes peuvent inclure :

- Ganglions lymphatiques durs ou gonflés
- Bosse dure sur la peau
- Fatigue
- Perte de poids
- Jaunissement de la peau
- Accumulation de liquide dans la région du ventre
- Douleurs d'estomac

Des symptômes spécifiques peuvent être associés à un mélanome qui s'est propagé

à certaines régions du corps. Par exemple, une difficulté à reprendre votre souffle ou une toux qui ne disparaît pas peuvent être liées à des métastases pulmonaires. Un mal de tête intense ou des crises d'épilepsie peuvent résulter d'un mélanome qui s'est propagé au cerveau. Il est donc important de rester en contact étroit avec votre équipe soignante au sujet des nouveaux symptômes (et des symptômes inexplicables) après le diagnostic de mélanome, quel que soit le stade. Certains de ces symptômes associés à des zones spécifiques de propagation du cancer sont présentés dans le graphique A.

Mélanome de stade IV



Graphique A. Symptômes spécifiques associés à un mélanome qui s'est propagé à différentes régions du corps. Adapté avec la permission de Terese Winslow.

Au-delà de l'évaluation clinique, votre équipe oncologique utilisera l'imagerie et une série de tests pathologiques pour déterminer l'étendue du cancer et ses caractéristiques.

IMAGERIE

L'**imagerie** consiste à prendre des photos de ce qui se passe dans votre corps. Les examens d'imagerie sont des outils très importants que votre équipe d'oncologie utilisera pour diagnostiquer et surveiller le mélanome en stade IV. Ces tests sont utiles pour rechercher et évaluer les métastases. Nous vous proposons ici un bref aperçu de certains de ces examens d'imagerie.

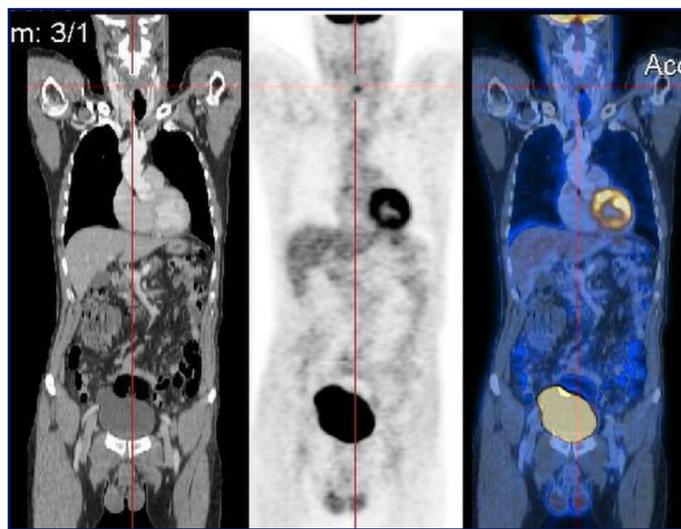
La tomодensitométrie (TDM) ou tomographie axiale informatisée (TAO) est une technique d'imagerie par balayage qui utilise des rayons X sous différents angles pour obtenir une image tridimensionnelle de l'intérieur de votre corps. Les tomодensitogrammes peuvent être utilisés avec ou sans un agent de contraste. Les **produits de contraste** sont des substances qui permettent de faire ressortir certaines zones ou structures du corps. Les images que le radiologue voit sont ainsi plus faciles à interpréter. On peut considérer que le scanner nous aide à trouver les tumeurs et à comprendre leur structure.

La tomographie par émission de positrons (TEP) est un examen qui utilise un produit radioactif (un traceur). Le traceur est injecté dans une veine et se fixe dans les parties du corps qui consomment beaucoup de sucre pour se développer. On peut considérer qu'il s'agit de tester la fonction (l'activité) des cellules. Une zone qui " s'illumine " lors d'un examen TEP peut être une zone cancéreuse ou une zone enflammée par l'arthrite ou une blessure. Comme cet examen peut détecter d'autres éléments qui ne sont pas des cancers, il est souvent utilisé conjointement avec un scanner, comme décrit ci-dessous.

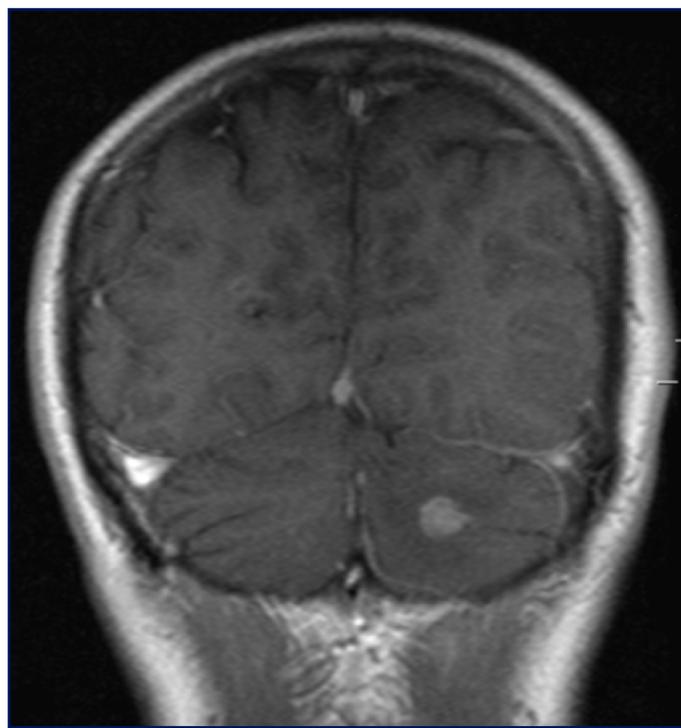


La **TEP/TDM** est une méthode d'imagerie qui combine la TDM et la TEP pour fournir des informations détaillées sur la structure (TDM) et la fonction (TEP) des cellules et des tissus de l'organisme. La superposition aide le radiologue à être sûr qu'une région préoccupante est un cancer, par exemple lorsque les images TDM et TEP sont alignées. Le graphique B présente un exemple de superposition TEP/TDM.

L'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** est une technique de balayage qui utilise des aimants et des ondes radio pour générer des images des organes du corps (voir graphique C). Elle n'utilise pas de rayons X. Parfois, l'examen est effectué à l'aide d'un produit de contraste. L'IRM est le meilleur examen pour l'imagerie du cerveau. **Comme le mélanome a tendance à se propager souvent au cerveau, tous les patients atteints d'un mélanome en stade IV devraient, si possible, passer une IRM cérébrale.** Cependant, certaines personnes ne peuvent pas passer d'IRM en raison de la présence de métaux dans leur organisme (broche, pace maker etc) ou pour d'autres raisons. Ces personnes passent alors un scanner du cerveau. L'IRM peut également être utilisée pour obtenir des images d'autres zones du corps où il y a du tissu mou à évaluer (comme le foie). Il n'y a pas de radiation associée à un examen IRM.



Graphique B. TDM (panneau le plus à gauche), TEP (panneau central) et TEP/TDM (panneau de droite) montrant les résultats superposés. Reproduit de Wikimedia Commons, avec l'autorisation de Creative Commons Attribution.



Graphique C. IRM cérébrale montrant les métastases (zones blanches). Tiré de Wikimedia Commons, avec l'aimable autorisation de Nevil Dilmen.

BIOPSIE

Si votre imagerie ou votre examen clinique suggère que vous avez un mélanome en stade IV, une biopsie sera très probablement effectuée pour le confirmer. La biopsie peut également servir à obtenir du tissu pour une analyse plus approfondie par un pathologiste. Les types de biopsies qui peuvent être pratiquées sont présentés ci-dessous.

Biopsie de la peau : si l'on soupçonne la présence de métastases éloignées de la tumeur primaire, on vous fera une biopsie de la peau. Il s'agit de découper la tache ou la grosseur et de l'envoyer au laboratoire pour qu'elle soit analysée.

Biopsie à l'aiguille fine : le médecin utilise une aiguille fine et creuse pour prélever un petit morceau de tissu afin de vérifier la présence d'un cancer. Elle est souvent utilisée pour évaluer les ganglions lymphatiques ou d'autres structures. Une anesthésie locale est parfois utilisée pour endormir seulement la zone prélevée. Si vous devez avoir une biopsie sur une structure éloignée de la surface de la peau, comme le foie ou le poumon, un test d'imagerie tel qu'une **échographie** (test d'imagerie utilisant des ondes sonores) ou un scanner peut être utilisé pour guider l'aiguille en place.

Biopsie par carottage : cette biopsie utilise une aiguille dont le diamètre est plus large que celui d'une biopsie à l'aiguille fine. Ce type de biopsie est généralement utilisé pour prélever des tumeurs plus importantes. Avec cette procédure, le médecin retire un petit cylindre de tissu (environ 1,5 cm de diamètre et 1,5 cm de long).

Biopsie d'excision ou biopsie incisionnelle : dans ce type de biopsie, on enlève la totalité de la tumeur (biopsie **d'excision ou exérèse**) ou une petite partie d'une grosse tumeur (biopsie **incisionnelle**). Ce type de biopsie peut souvent être réalisé sous anesthésie locale ou régionale. Cependant, si la tumeur se trouve à l'intérieur de la poitrine ou de l'abdomen (ventre), elle peut nécessiter une **anesthésie générale**, c'est-à-dire des médicaments qui vous plongent dans un profond sommeil.

Biopsie excisionnelle du ganglion lymphatique (ablation chirurgicale) : cette technique de biopsie consiste à enlever la totalité d'un ganglion lymphatique hypertrophié. Elle est parfois utilisée lorsque la taille importante du ganglion lymphatique suggère que le mélanome a envahi l'ensemble du ganglion lymphatique.

Biopsie endoscopique : il s'agit d'une procédure au cours de laquelle le médecin utilise un tube épais, flexible et éclairé (un **endoscope**) pour regarder à l'intérieur de différentes parties du corps. L'endoscope peut ensuite être utilisé pour prélever un échantillon de tissu qui pourrait être cancéreux. Ce type de biopsie peut être utilisé pour obtenir un échantillon de l'œsophage, de poumon ou de d'intestin.

Biopsies par laparoscopie, thoracoscopie et médiastinoscopie : ces types de biopsies sont utilisés pour atteindre les zones qu'un endoscope ne peut pas atteindre. Pour ces types de biopsies, le chirurgien incise la région et passe ensuite un tube pour regarder à l'intérieur et prélever un échantillon. La syllabe précédant le mot scopie (le tube) explique quelle partie du corps est prélevée (par exemple, la biopsie thoracoscopique est effectuée dans le thorax (thoraco).