L'ipilimumab pour le traitement du mélanome à un stade avancé

Simone M. Goldinger

Introduction

L'incidence du mélanome en Suisse, avec quelque 1700 nouveaux cas diagnostiqués par an, est l'une des plus élevées d'Europe [1]. Aucun progrès significatif dans le traitement du mélanome à un stade avancé n'a été accompli au cours de ces dernières décennies et la survie globale n'a pas été prolongée par les traitements à disposition [2]. L'immunomodulateur ipilimumab a été le premier à montrer une influence positive sur la survie globale de patients ayant un mélanome métastatique [3]. Selon les «Updated Swiss Guidelines for the Treatment and Follow-up of Cutaneous Melanoma» l'ipilimumab peut être envisagé chez de tels patients déjà traités pour autant qu'un traitement systémique soit indiqué [4].

Mécanisme d'action

Les cellules T activées jouent un rôle important dans les réactions immunitaires de défense de l'organisme contre les cellules tumorales [5]. Une activation optimale de ces cellules T exige deux signaux: 1. liaison de récepteurs des cellules T aux antigènes tumoraux sur les cellules présentant l'antigène; 2. liaison de récepteurs CD28 à la surface des cellules T aux récepteurs B7 sur les cellules présentant l'antigène.

Cette activation complète provoque une prolifération de cellules T et la libération de cytokines, ce qui déclenche et potentialise une réaction immunitaire. Par ailleurs la réaction contre les cellules tumorales passant par les cellules T peut également être freinée par le Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) à la surface des cellules T [6–8].

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque le CTLA-4, inhibe la régulation vers le bas des cellules T et potentialise ainsi finalement la réponse immunitaire des cellules T contre la tumeur [3].

Efficacité

L'efficacité de l'ipilimumab contre le mélanome métastatique a été examinée dans une étude de phase III randomisée à grande échelle avec 676 patients ayant un mélanome de stade III ou IV inopérable et qui avaient montré une progression de leur maladie sous un précédent traitement [9]. Ces patients ont reçu l'ipilimumab en association au vaccin peptidique gp100 (n = 403), l'ipilimumab seul (n = 138) ou le gp100 seul (n = 136).

Le principal paramètre a été la survie globale. Chez les patients sous ipilimumab plus gp100 la survie globale médiane a été de 10,0 mois (IC 95%, 8,5-11,5). Chez ceux sous ipilimumab seul, elle a été de 10,1 mois (IC 95%, 8,0-13,8) contre 6,4 mois (IC 95%, 5,5-8,7) chez ceux sous gp100 seul. Le risque relatif de décès a été significativement en faveur des schémas de traitement avec ipilimumab (p ≥0,003). Il n'y a eu aucune différence de survie globale entre les deux groupes ipilimumab. Une autre étude de phase III s'est intéressée à l'utilisation de l'ipilimumab en association à la dacarbazine chez des patients ayant un mélanome métastatique jamais encore traité et a également montré une survie globale plus longue que sous dacarbazine et placebo [10]. Ajoutons que cette indication en première intention n'est pas encore admise par Swissmedic.

Effets indésirables spécifiques de ce traitement

Le mécanisme d'action particulier de l'ipilimumab est associé à des effets médicamenteux indésirables immunitaires imposant un management spécifique [11].

Autres traitements

Le vemurafenib est une autre substance admise contre le mélanome à un stade avancé, qui a montré une amélioration de la survie globale [12]. Mais le vemurafenib n'est indiqué que chez les patients ayant une mutation du BRAF V600 prouvée. Il n'y a aucune donnée comparative entre ipilimumab et vemurafenib. L'effet à long terme de l'ipilimumab sur la courbe de survie globale n'est cependant visible que 4–6 mois après le début du traitement. Sous vemurafenib, cette courbe s'écarte d'emblée de celle du groupe témoin; mais cet effet ne dure pas en raison de l'apparition d'une résistance.

Administration

L'ipilimumab s'administre en perfusion à une dose de 3 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines et jusqu'à quatre cycles (induction) [11]. Les patients en progression qui lors de l'induction ont montré une réponse partielle ou complète, ou une stabilisation de leur maladie pendant au moins trois mois, sont qualifiés pour un nouveau traitement d'ipilimumab (réinduction). Il se fera selon le même schéma que l'induction.

L'auteure ne déclare aucun soutien financer ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article

Information sur l'admission

L'ipilimumab est admis pour le traitement du mélanome à un stade avancé (non résécable ou métastatique) chez l'adulte qui a déjà reçu un traitement au préalable [11].

Coût de traitement

Le coût de traitement d'un patient de 80 kg de poids corporel pour une perfusion d'ipilimumab est d'environ 27000.– Francs suisses [11].

Correspondance:

Dr méd. Simone M. Goldinger University Hospital Zurich Gloriastrasse 31 CH-8091 Zürich simone.goldinger[at]usz.ch

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch. $\,$

Erratum

Dans le numéro 27/28-2012 de Forum, une erreur s'est glissée dans l'article titré «Nouveaux critères de classification pour le diagnostic et le traitement précoces de la polyarthrite rhumatoïde». L'auteur sur la photo est Dr Christoph Boller, et non pas Professeur Burkhard Möller. Nous vous prions de bien vouloir excuser cette confusion.



Prof. Burkhard Möller



Christoph Boller

640