

# Un entretien avec le Pr Caroline Robert

Jean-François Seï

*Past-Président de  
la FFFCEDV  
jefsei8@gmail.com*



Le Pr Caroline Robert est chef du service de dermatologie à Gustave-Roussy et cet entretien a eu lieu le 4 mars 2022 dans son service. Responsable de l'enseignement de la dermatologie au sein de la Faculté de Médecine Paris-Sud, elle dirige également avec le Dr Stephan Vagner l'équipe de recherche sur le mélanome au sein de l'unité Inserm 981.

Caroline a fait ses études de médecine à Paris à l'Université Paris V (Hôpital Cochin), puis a passé l'internat des hôpitaux de Paris et effectué un Clinicat à l'hôpital Saint-Louis en dermatologie. Après un séjour de trois ans et demi dans un laboratoire de recherche aux États-Unis (Harvard Medical School), elle a présenté sa thèse de sciences en immunologie et immunothérapie à l'Université Paris-Sud. Ses centres d'intérêt sont la recherche clinique, l'étude des résistances aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie, l'étude des effets secondaires cutanés des médicaments anticancéreux, ainsi que la recherche translationnelle sur le mélanome, composante majeure de la recherche biomédicale : elle permet en effet de développer des applications à partir d'une découverte en recherche fondamentale ou de favoriser l'exploration de nouvelles pistes, théories ou concepts à partir d'une observation clinique. Cette recherche constitue donc une passerelle entre recherche fondamentale et recherche appliquée et implique une étroite collaboration entre chercheurs et médecins.

## Un entretien avec le Pr Caroline Robert

Elle a ainsi coordonné de nombreux essais cliniques nationaux et internationaux pour le traitement de patients atteints de mélanome métastatique. Un classement mondial établi par Clarivate Analytics récompense les scientifiques, toutes disciplines confondues, ayant publié le plus grand nombre de travaux influents. Caroline est dixième de cette liste prestigieuse, seule française dans les vingt premiers cités: elle est l'auteur de plus de 325 articles parus dans des revues scientifiques avec comité de lecture et ses travaux sont cités dans 127 480 articles, trois d'entre eux sont particulièrement cités :

- en 2010, dans le NEJM: «*Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*»;
- en 2011, dans le NEJM: «*Improved survival with Vemurafenib in mélanome with BRAF 600E mutation*»;
- en 2014, dans Nature: «*PD-1 blockades induces responses by inhibiting adaptative immune resistance*».

Elle est titulaire de la Légion d'Honneur et récipiendaire du Prix Recherche 2015 de l'Inserm pour ses travaux sur le traitement des mélanomes métastatiques par l'immunothérapie et par thérapies ciblées.

De 2014 à 2017, elle préside le groupe mélanome de l'EORTC et membre de plusieurs groupes coopérateurs de recherche en médecine: SFD, AACR, ASCO et EADO.

**JFS: Le dermatologue libéral est en première ligne du diagnostic initial de mélanome et a donc un rôle pivot essentiel dans l'orientation du patient vers une réunion de concertation pluridisciplinaire et l'indication à la procédure du ganglion sentinelle. Cette procédure n'était pas pratiquée dans tous les centres français étant donné son absence d'impact thérapeutique. Pourquoi est-elle devenue aujourd'hui incontournable ?**

**CR:** C'est que la positivité du ganglion sentinelle classe le mélanome en stade III loco-régional et constitue une indication à un traitement adjuvant pendant un an par thérapie ciblée chez les patients mutés BRAF ou par immunothérapie par anti-PD1 quel que soit le statut mutationnel de BRAF: en effet, les essais cliniques réalisés montrent une diminution nette du risque de récurrence chez les patients traités. Il est donc important de rechercher cette positivité et les dernières recommandations sont très précises concernant les indications à la procédure du ganglion sentinelle [1, 2].

**JFS: Cette procédure va-t-elle rester incontournable ?**

**CR:** Un essai a montré avec l'immunothérapie une diminution du risque de récurrence chez des patients IIC, c'est-à-dire des mélanomes de plus de 4 mm de Breslow ulcéré avec un ganglion sentinelle négatif et un traitement adjuvant pourrait donc être initié chez ces patients sans procédure du ganglion sentinelle. Il faudra donc sans doute adapter nos recommandations en fonction des études cliniques à venir

## Un entretien avec le Pr Caroline Robert

**JFS: Les immunothérapies et les thérapies ciblées ont bouleversé la prise en charge de nos patients, peux-tu nous rappeler brièvement les principes généraux de ces deux classes thérapeutiques ?**

**CR:** La thérapie ciblée vise à freiner une prolifération tumorale. BRAF et MEK sont deux enzymes de la voie signalisation des MAP Kinases qui favorisent cette prolifération : on va pouvoir bloquer l'activité de ces enzymes en associant aujourd'hui un anti-BRAF et un anti-MEK. Dans les mélanomes mutés BRAF (40 % des patients à peau blanche), on obtient une réponse objective dans 70 % des cas, un extraordinaire résultat dans une tumeur pour laquelle les meilleurs taux étaient de moins de 20 % antérieurement. Le problème est que rapidement va apparaître une résistance : l'arrêt de ce traitement n'est néanmoins pas possible car tout un contingent de cellules malignes reste sous ce contrôle de freinage et qu'un arrêt entraînerait une véritable explosion métastatique. L'idée est donc d'utiliser ce type de traitement en deuxième ligne, sauf lorsque la situation clinique du patient est très grave avec des métastases menaçant le pronostic vital à court terme. L'efficacité est en effet plus rapide ici qu'avec l'immunothérapie.

Quant à l'immunothérapie, elle vise à freiner des freins de la réponse immunitaire, en bloquant des récepteurs cellulaires qui ont un effet bloquant de la réponse immunitaire. On a ainsi utilisé d'abord l'anti-CTLA-4, l'ipilimumab, puis les anti PD1 utilisé seul ou en combinaison avec anti-CTLA-4. Le concept, d'allure « naturelle », est très séduisant pour les patients, on utilise notre propre système immunitaire pour attaquer sa tumeur. Malheureusement, ces traitements sont grevés par une forte toxicité surtout lorsqu'ils sont combinés anti-CTLA-4 + anti-BRAF avec de nombreux effets secondaires auto-immuns graves et parfois définitifs comme l'hypothyroïdie résiduelle par exemple qui va imposer un traitement substitutif à vie dans plus de 10 % des cas. On peut prescrire l'immunothérapie quel que soit le statut mutationnel, muté BRAF ou non avec 40 % de réponse pour la simple immunothérapie et plus de 50 % pour la double avec des réponses plus durables. C'est ainsi qu'à cinq ans, 50 % des patients après double immunothérapie sont en vie contre 30 % avec une seule.

**JFS: Est-il aujourd'hui possible de prévoir l'efficacité de ces traitements ?**

**CR:** C'est la question car en dehors de la mutation BRAF qui indique la possibilité d'un anti-BRAF, les autres marqueurs ne sont pas utilisables en pratique quotidienne. On manque cruellement de ces marqueurs : par exemple, un marqueur qui permettrait aujourd'hui de juger que la simple immunothérapie serait aussi efficace que la double immunothérapie serait très utile pour éviter les effets secondaires de cette dernière. Tout le monde y travaille actuellement mais nous ne disposons pas encore de ces marqueurs.

**JFS: En ce qui concerne les effets secondaires des immunothérapies, peut-on les anticiper ?**

**CR:** Clairement, un patient qui a déjà un terrain auto-immun risque de l'aggraver avec apparition d'autres pathologies, de même qu'un patient qui a développé une colite lors d'une première ligne d'immunothérapie a plus de chance de le refaire lors d'une réintroduction mais en dehors de ces cas, nous n'avons pas beaucoup de moyen et c'est l'objet ici également de recherches cliniques actives.

## Un entretien avec le Pr Caroline Robert

### JFS: Beaucoup d'études se sont intéressées au traitement adjuvant du mélanome non métastatique, à quels patients les proposer en 2022?

**CR:** Le patient de stade III qui va pouvoir bénéficier pendant un an soit d'un traitement anti-BRAF/anti-MEK s'il est muté BRAF soit d'une immunothérapie pembrolizumab ou nivolumab. Ces deux types de traitement diminuent significativement le risque de récurrence. Naturellement, un patient ayant un micro-métastase ganglionnaire dans un seul ganglion a un risque faible de récurrence et la question va se poser du rapport bénéfice/risque de ce traitement adjuvant. La toxicité est en effet mieux acceptée par le patient dans le cadre d'une maladie déjà métastatique qu'à ce stade adjuvant dans lequel la survenue ultérieure d'une métastase n'est pas certaine. C'est pourquoi, si la tumeur est mutée BRAF, un traitement anti-BRAF est ici sans doute plus facile à proposer.

### JFS: On parle aussi beaucoup de traitement néoadjuvant, peux-tu nous en rappeler le concept et les preuves actuelles?

**CR:** Néoadjuvant signifie que le malade est opérable, en général un stade III ganglionnaire, et que l'on va donner un traitement médical avant de l'opérer. Cette stratégie est largement utilisée dans d'autres cancers, en particulier le sein, pour faciliter le geste chirurgical par réduction tumorale. Dans le mélanome, le but est plus celui d'une véritable immunothérapie en boostant la réponse immunitaire grâce à la présence des antigènes tumoraux: l'intervention permet ensuite d'apprécier les résultats du traitement sur la pièce opératoire et d'évaluer ainsi l'efficacité ou non des drogues utilisées.

### JFS: Qu'en est-il du coût et de la disponibilité de ses traitements?

**CR:** Ces médicaments coûtent cher. La disponibilité n'est pas toujours au rendez-vous en particulier concernant l'immunothérapie qui n'est pas à ce jour remboursée en première ligne chez les patients mutés BRAF ce qui constitue une perte de chance pour le patient.

### JFS: Avec un dépistage de plus en plus large et précoce, ne risque-t-on pas un sur-diagnostic et un sur traitement?

**CR:** Cette problématique du sur diagnostic a fait l'objet d'un article très intéressant du NEJM [3] qui montre une stabilité de la mortalité malgré une explosion du nombre de diagnostic de mélanomes. On biopsie plus (intérêt économique aux États-Unis car les dermatologues américains ont souvent leur propre laboratoire d'anatomo-pathologie), les critères anatomo-pathologiques ont changé avec un seuil de diagnostic du mélanome abaissé par rapport. Donc on surdiagnostique certainement avec les conséquences multiples que cela entraîne, chirurgicale, financière et psychologique pour les patients. L'idée reste celle d'un diagnostic précoce pour ne surtout pas louper les mélanomes qui vont mal tourner mais sans doute devons nous trouver dans les années qui viennent les outils prédictifs d'évolution pour mieux adapter le traitement.

## Un entretien avec le Pr Caroline Robert

**JFS: Dans la recherche de l'amélioration des réponses aux immunothérapies, on parle beaucoup du microbiote, il y a-t-il des pistes concrètes de traitement pour nos patients ?**

**CR:** C'est une voie de recherche très passionnante car on découvre l'influence du microbiote intestinal sur les réponses thérapeutiques. Cela a été bien documenté chez la souris et nous-même il y a quelques années on a montré que la réponse à l'ipilimumab n'était pas la même selon le type de microbiote : un cluster de bactéries était associé à une meilleure réponse. Un essai clinique a déjà montré un résultat spectaculaire certes sur peu de patients encore : des selles de patients ayant très bien répondu à un traitement de mélanome métastatique ont été utilisées pour effectuer des greffes fécales sur des patients en échec de traitement de mélanome métastatique et ceci a permis une amélioration nette sans changer par ailleurs son immunothérapie. C'est pourquoi, un essai multicentrique français est en cours comparant une immunothérapie seule associée ou non à des greffes fécales provenant d'un pool de selles considérées comme ayant un bon microbiote. On travaille en étroite collaboration pour cet essai avec le Pr Franck Carbonnel, chef du service de gastro-entérologie au Kremlin-Bicêtre. À noter que les greffes fécales sont déjà utilisées comme traitement des colites à clostridium avec d'excellents résultats

**JFS: Enfin, Caroline, dans cinq ans, comment vois-tu la prise en charge du mélanome ?**

**CR:** Ma vision est qu'on devrait parvenir à traiter les mélanomes beaucoup plus tôt : il faut découvrir des biomarqueurs prédictifs sur le mélanome primitif pour traiter en néoadjuvant et induire très vite une réponse immunitaire : ainsi, une cellule tumorale pourrait être éliminée dès son arrivée dans le ganglion sentinelle. L'intelligence artificielle pourra sans doute aussi nous apporter une aide dans l'élaboration de stratégies thérapeutiques adaptées. 

**Liens d'intérêts:** JFS orateur pour des réunions de FMC pour Novartis.

### Références :

- 1- Guillot B, Dupuy A, Pracht M, *et al.* Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Venercol* 2019; 146 : 204-214.
- 2- Sei JF, Dupuy A. Mélanome et ganglion sentinelle : le rôle pivot du dermatologue libéral. *Dermato Mag* 2021; 9 (1) : 42-45.
- 3- Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (14) : 1378-1386.