



HAL
open science

Comparaison de quatre critères d'évaluation de la réponse tumorale chez les patients suivis pour un mélanome métastatique traités par anti-PD1

Alix Valfort

► **To cite this version:**

Alix Valfort. Comparaison de quatre critères d'évaluation de la réponse tumorale chez les patients suivis pour un mélanome métastatique traités par anti-PD1. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01643223

HAL Id: dumas-01643223

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643223>

Submitted on 21 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

THÈSE D'EXERCICE DE MEDECINE
En vue de l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice
Le 4 Octobre 2017

Par

Alix VALFORT

Née le 6 Octobre 1988 à Nice

Interne de D.E.S de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

**COMPARAISON DE QUATRE CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE
TUMORALE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR UN MÉLANOME MÉTASTATIQUE
TRAITÉS PAR ANTI-PD1**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Bernard PADOVANI

Président du jury

Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER

Assesseur

Monsieur le Docteur Henri MONTAUDIE

Assesseur

Monsieur le Professeur Thierry PASSERON

Assesseur

Madame le Docteur Madleen CHASSANG

Directrice de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. SERRES Jean-Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GILLET Jean-Yves	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER Gérard
M. GRIMAUD Dominique	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. PHILIP Patrick
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
 M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
 M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
 Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. DARMON David Médecine Générale
 M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
 M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
 M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
 M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
 M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
 Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
 Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
 M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
 Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
 Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
 Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
 Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
 Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
 Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
 M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
 M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale
 M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
 M. PAPA Michel Médecine Générale
 M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale
 Mme CASTA Céline Médecine Générale
 Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
 M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
 M. CHEVALLIER Daniel Urologie
 Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
 M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
 M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale
 M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie
 M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
 M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Table des matières

1	Introduction	10
1.1	Généralités	10
1.2	Stratégie thérapeutique	10
1.2.1	<i>Mécanismes d'action de l'immunothérapie</i>	11
1.2.2	<i>Indication des immunothérapies</i>	12
1.3	Effets secondaires spécifiques à l'utilisation des immunothérapies	13
1.3.1	<i>Toxicité digestive</i>	14
1.3.2	<i>Toxicité pulmonaire</i>	15
1.4	Evaluation de la réponse tumorale en imagerie	15
1.4.1	<i>Premiers critères d'évaluation de la réponse tumorale</i>	15
1.4.2	<i>Limites de ces critères d'évaluation liées à l'utilisation des immunothérapies</i>	16
1.5	Les critères d'évaluation de la réponse tumorale liée au système immunitaire	18
1.5.1	<i>Les critères irRC bidimensionnels ou Immune-Related Response Criteria</i>	18
1.5.2	<i>Limites des critères irRC</i>	19
1.5.3	<i>Les critères RECIST modifiés spécifiques à l'utilisation des immunothérapies ou critères iRECIST</i>	20
1.6	Justification de notre travail	21
2	Matériels et méthodes	22
2.1	Objectifs de l'étude	22
2.1.1	<i>Objectif principal</i>	22
2.1.2	<i>Objectifs secondaires</i>	22
2.2	Type d'étude	23
2.3	Population	23
2.3.1	<i>Critères d'inclusion</i>	23
2.3.2	<i>Critères d'exclusion</i>	23
2.4	Modalités de traitement	24
2.5	Evaluation radiologique de la réponse tumorale	24
2.5.1	<i>Suivi par imagerie</i>	24
2.5.2	<i>Description des différentes méthodes d'évaluation de la réponse tumorale</i>	26
2.6	Analyse statistique des données	37
2.6.1	<i>Critère de jugement principal</i>	37
2.6.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	38
3	Résultats	40
3.1	Description de la population	40
3.2	Comparaison des critères d'évaluation	41
3.2.1	<i>Analyse de la pseudo-progression</i>	41
3.2.2	<i>Comparaison des critères RECIST1.1 et irRC bidimensionnels</i>	43
3.2.3	<i>Comparaison des critères RECIST1.1 et irRC unidimensionnels</i>	44
3.2.4	<i>Comparaison des critères RECIST1.1 et iRECIST</i>	44
3.2.5	<i>Comparaison des quatre critères d'évaluation : RECIST1.1, irRC bidimensionnels, unidimensionnels et iRECIST</i>	44
3.3	Objectifs secondaires	45
3.3.1	<i>Analyse de la survie globale</i>	45
3.3.2	<i>Mode de progression tumorale</i>	47
3.3.3	<i>Effets secondaires des traitements</i>	48
4	Discussion	54
5	Conclusion	62
	Références	63
	Abréviations	66
	Serment d'Hippocrate	67

Table des illustrations

Figure 1 : (A) Illustration de l'interaction entre lymphocyte T et cellule présentatrice de l'antigène, inhibée par la présence de l'anticorps anti-CTLA-4. (B) Illustration de l'interaction entre lymphocyte T et cellule tumorale, inhibée par la présence des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (3).	12
Figure 2 : Quatre modes de réponse différents chez les patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique.	18
Figure 3 : Protocole de surveillance par scanner	26
Figure 4 : Définition des lésions cibles et non cibles selon RECIST 1.1	28
Figure 5 : Evaluation des lésions cibles et de la taille tumorale globale en critères irRC bidimensionnels.....	31
Figure 6 : Evaluation des lésions cibles et de la taille tumorale globale en critères irRC unidimensionnels.....	33
Figure 7 : Traduction en français d'un exemple d'évaluation tumorale en critères iRECIST, d'après l'article du groupe RECIST publié dans The Lancet en 2017 sur les nouvelles recommandations pour l'utilisation des critères d'évaluation au cours des essais cliniques chez les patients sous IT (29).	35
Figure 8 : Flux de patients	40
Figure 9 : Répartition des types de réponse globale dans la population analysée. P = progression ; RP = réponse partielle ; RC = réponse complète ; S = stabilité ; RA = réponse atypique.....	41
Figure 10 : Patient de 49 ans suivi pour un mélanome métastatique présentant une pseudo-progression précoce.....	42
Figure 11 : Patient de 60 ans suivi pour un mélanome métastatique.	43
Figure 12 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale sur la base de la meilleure réponse globale d'après les critères RECIST1.1 et les critères d'évaluation tumorale spécifiques aux IT chez les patients ayant survécu plus de 12 semaines.	46
Figure 13 : Scanner abdomino-pelvien avec injection au temps portal chez un patient ayant présenté une colite auto-immune sous ipilimumab.....	50
Figure 14 : Scanners thoraciques avec injection en fenêtre parenchymateuse chez un patient âgé de 67 ans suivi pour un mélanome métastatique en réponse complète, ayant présenté une pneumopathie d'hypersensibilité au pembrolizumab	51

Figure 15 : Scanners thoraciques avec injection en fenêtre parenchymateuse chez une patiente de 68 ans suivie pour un mélanome métastatique en réponse partielle, ayant présenté une pneumopathie organisée sous nivolumab 53

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau comparatif entre critères RECIST 1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST..... 36

Tableau 2 : Comparaison de la réponse globale en critères RECIST1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST chez les 27 patients ayant eu un suivi par imagerie supérieur à 28 semaines. RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; SD = stabilité ; PD = progression ; PP = pseudo-progression. 45

Tableau 3 : Mode de progression de la maladie dans les groupes pseudo-progression et progression vraie. 48

1 Introduction

1.1 Généralités

Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées aux dépens des mélanocytes, cellules cutanées qui fabriquent la mélanine. Ils représentent la 13^{ème} cause de cancer chez la femme et la 7^{ème} chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est estimé entre 50 et 60 ans (1). Cette pathologie pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en constante augmentation, liée au vieillissement de la population et aux modifications des habitudes d'exposition solaire. L'efficacité des campagnes de prévention et de dépistage précoce a cependant permis de maintenir une faible progression de la mortalité malgré l'augmentation d'incidence. Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et généralement guéries par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable.

1.2 Stratégie thérapeutique

Jusqu'en 2011, les seuls médicaments autorisés sur le marché pour traiter les patients présentant des formes évoluées ou métastatiques de mélanome, étaient la dacarbazine et la fotémustine, deux agents chimiothérapeutiques d'efficacité médiocre, qui n'ont jamais démontré de réel bénéfice sur la survie.

L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées et d'immunothérapies (IT) a permis de modifier le paysage thérapeutique.

Actuellement, deux stratégies thérapeutiques différentes et peut-être complémentaires sont impliquées : les thérapies ciblées anti-BRAF pour les mélanomes porteurs d'une mutation somatique de BRAF et l'IT avec les anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

1.2.1 Mécanismes d'action de l'immunothérapie

L'utilisation de ces nouveaux traitements repose sur l'hypothèse que les cellules tumorales génèrent un milieu immunosuppresseur par le biais de mécanismes multiples afin d'éviter leur destruction par le système immunitaire. Des éléments clés de ces mécanismes, appelés « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive le système immunitaire lui permettant de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (2,3).

- ❖ CTLA4, molécule exprimée à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec B7 située à la surface des cellules présentatrices de l'antigène afin d'aboutir à un signal d'inactivation du lymphocyte T (Figure 1). L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui, en bloquant le CTLA4, lève ce frein inhibiteur physiologique et restaure ainsi l'activation des lymphocytes (2).

- ❖ De même, la liaison de la protéine PD-L1 présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 présent sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. Les anticorps anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) et anti-PD-L1 en bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1, vont permettre de lever l'inactivation des lymphocytes T (Figure 1). Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales (2)

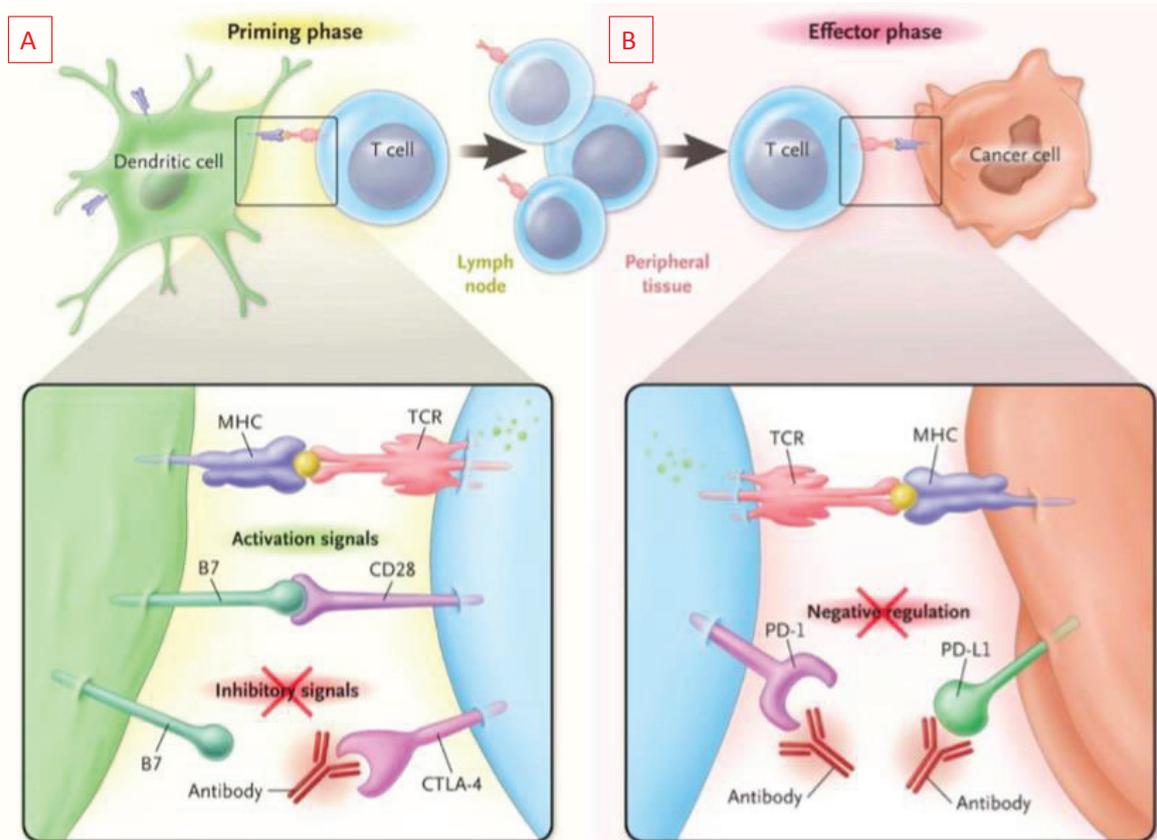


Figure 1 : (A) Illustration de l'interaction entre lymphocyte T et cellule présentatrice de l'antigène, inhibée par la présence de l'anticorps anti-CTLA-4. (B) Illustration de l'interaction entre lymphocyte T et cellule tumorale, inhibée par la présence des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (3).

1.2.2 Indication des immunothérapies

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal qui bloque le CTLA4, a été le premier traitement qui a montré un bénéfice sur la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique dans une large étude multicentrique de phase III menée de 2004 à 2010 sur 676 patients (4). La Food and Drug Administration américaine a approuvé en Mars 2011 son utilisation en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques, en première ou deuxième ligne, chez les patients présentant un mélanome métastatique. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a quant à elle été obtenue en août 2011 en seconde ligne thérapeutique.

Plus récemment, les anticorps anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) ont établi un bénéfice clinique potentiel et ont également été approuvés par La Food and Drug Administration américaine (2). Ils sont indiqués en seconde intention en cas d'échec des thérapies ciblées chez les patients BRAF mutés ou en première ligne chez les patients non mutés, en association ou non à l'ipilimumab. Face à l'efficacité prometteuse et à l'augmentation de l'accessibilité à ces nouvelles thérapies, aussi bien dans le mélanome que dans d'autres tumeurs solides incluant des tumeurs pulmonaires non à petites cellules et certaines néoplasies rénales, la question de l'évaluation exacte de leur efficacité se pose pour les cliniciens. Comme souligné dans la publication des critères OMS par l'équipe de Meunier en 1981 dans *Cancer* (5), les critères de réponse tumorale ont été développés face à la nécessité d'obtenir un « langage commun » afin d'évaluer au mieux les résultats des traitements anti-cancéreux et de fournir des bases solides pour d'éventuelles avancées thérapeutiques.

1.3 Effets secondaires spécifiques à l'utilisation des immunothérapies

Du mécanisme d'action des anti-PD1 découle un nouveau profil d'effets secondaires d'ordre immunologique (immune related Adverse Events, irAE ou effets secondaires d'ordre immunologique) différent de ceux rencontrés avec les chimiothérapies cytotoxiques classiques (6–8). L'effet secondaire le plus fréquent est l'asthénie, décrite chez 25 % des patients dans la littérature (9). Les autres complications sont essentiellement cutanées, gastro-intestinales, endocriniennes et hépatiques. Les atteintes endocriniennes qui sont fréquentes se manifestent majoritairement sous la forme de dysthyroïdies, d'atteinte hypophysaire, ou d'insuffisance surrénalienne (9,10).

D'autres manifestations beaucoup plus rares existent avec des atteintes oculaires à type d'uvéïte ou d'épisclérite et des atteintes neurologiques à type de neuropathies, myasthénie, ou polyradiculonévrites.

En raison de la gravité potentielle de ces effets secondaires, leur reconnaissance précoce et leur prise en charge adaptée sont essentielles. En effet, l'enjeu sera de maintenir le traitement dans des conditions optimales de tolérance, tout en évitant la corticothérapie générale ou les traitements immunosuppresseurs susceptibles de diminuer l'efficacité anti-tumorale de ces immunothérapies.

Certaines de ces complications ont une traduction radiologique, en particulier les complications pulmonaires et digestives.

1.3.1 Toxicité digestive

Les colites inflammatoires sont l'une des toxicités les plus fréquentes induites par les anticorps anti-CTLA4 tels que l'ipilimumab, avec une incidence qui varie selon les études de 5 à 22% tous grades confondus et de 1 à 17% de grades III-IV (11,12). Le nivolumab et le pembrolizumab présentent également des toxicités inflammatoires digestives, dont l'incidence est d'environ 12% tous grades confondus et 1% de grades III-IV (12,13). Le scanner abdominal montre un épaississement pariétal et un rehaussement muqueux après injection de produit de contraste iodé. Il permet de diagnostiquer les complications à type de colectasie, abcès ou perforation. Le scanner ne remplace pas le bilan endoscopique qui est la référence pour le diagnostic de colite. Dans les cas de toxicités de grades III ou IV, l'immunothérapie doit être interrompue et est contre-indiquée définitivement.

1.3.2 Toxicité pulmonaire

Les anti-PD1 sont responsables de complications pulmonaires à type de pneumonie immuno-induite dans 1 à 7% des cas selon les séries. L'atteinte pulmonaire semble plus fréquente chez les patients traités par pembrolizumab ou nivolumab par rapport aux patients sous ipilimumab et elle atteint presque 10% en cas d'association anti-PD1/anti-CTLA-4 (9,14,15). Le délai d'apparition est d'environ deux mois. L'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires à type de toux ou de dyspnée doivent faire évoquer le diagnostic et faire réaliser un complètement de bilan par scanner thoracique plus ou moins endoscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) en cas d'anomalies radiologiques. Le radiologue joue un rôle important et doit savoir évoquer le diagnostic même lorsque les signes ne sont pas spécifiques. Les atteintes sont dominées par les pneumopathies interstitielles aiguës (allant jusqu'au Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ou SDRA) ou sub-aiguës avec des cas décrits de pneumopathies d'hypersensibilité, pneumopathies organisées et pneumopathies à éosinophiles. Des réactions « sarcoïdose-like » avec atteinte parenchymateuse et ganglionnaire médiastinale ont également été décrites (14).

Les corticoïdes et l'arrêt de l'IT permettent dans la majorité des cas une restitution ad integrum de la fonction respiratoire.

1.4 Evaluation de la réponse tumorale en imagerie

1.4.1 Premiers critères d'évaluation de la réponse tumorale

Les premiers critères d'évaluation de la réponse tumorale ont été décrits en 1979 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de standardiser l'évaluation de l'effet des agents thérapeutiques et de faciliter la comparaison entre les études (5). Il s'agissait de critères bidimensionnels, avec une somme tumorale globale égale à la somme des produits des deux plus grands diamètres de chaque lésion cible.

Dans les années 2000, le Groupe RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) a publié de nouveaux critères d'évaluation simplifiés, utilisant des mesures unidimensionnelles (16), révisés par la suite en Janvier 2009 en critères RECIST 1.1 (17), pour unifier les diverses modifications des critères d'évaluation de la réponse tumorale et fournir des critères standardisés et simplifiés permettant une comparaison entre les essais cliniques. Ils constituent actuellement la référence pour définir le moment de la progression de la maladie dans les tumeurs solides traitées par chimiothérapie, permettant de guider l'adaptation thérapeutique pour les cliniciens.

D'après les critères RECIST, une augmentation significative de la taille tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions sont considérées de façon non équivoque comme une progression de la maladie et doivent faire poser la question d'une adaptation thérapeutique (16).

1.4.2 Limites de ces critères d'évaluation liées à l'utilisation des immunothérapies

Si l'effet cytotoxique direct des agents chimiothérapeutiques habituels se traduit classiquement par une diminution mesurable de la taille tumorale quelques semaines après le début de l'administration, des modes de réponse différents ont été rencontrés suite à l'utilisation des IT. En effet, des cas de réponse objective ou de stabilisation durable de la maladie ont été observés suite à une augmentation première de la taille tumorale ou à l'apparition de nouvelles lésions, qui ont été confirmées par biopsie comme correspondant à des infiltrats inflammatoires de cellules du système immunitaire ou à de la nécrose (18,19).

Des types de réponse nouveaux ont été mis en évidence dans le cadre d'essais cliniques évaluant l'efficacité de l'ipilimumab, y compris le développement de nouvelles lésions associées à des oedèmes et des infiltrats de cellules du système immunitaire et des augmentations transitoires de la taille des lésions tumorales de référence. Des réponses

différées ont également été remarquées comme par exemple une augmentation initiale de la taille tumorale globale suivie d'une stabilisation ou d'une régression ultérieure de la taille des lésions cibles (Figure 2).

En 2004, 200 experts oncologues et immunothérapeutes se sont réunis pour discuter de leur expérience suite à l'utilisation des IT chez les patients atteints de cancers solides métastatiques (20). Ces discussions ont permis d'arriver aux conclusions suivantes :

- (a) l'apparition d'une activité anti-tumorale mesurable peut être plus tardive avec les IT en comparaison avec les thérapies classiques cytotoxiques ;
- (b) une réponse tumorale objective peut apparaître après une progression initiale de la maladie telle qu'elle est définie selon les critères RECIST1.1 ;
- (c) l'arrêt du traitement peut ne pas être approprié dans certains cas tant que la progression n'a pas été confirmée ;
- (d) la tolérance d'une « progression clinique non significative » est recommandée ;
- (e) une stabilité durable de la maladie serait l'équivalent d'une activité anti-tumorale.

Bien que relativement peu fréquents, ces modèles de réponse atypiques ont une implication clinique potentielle non négligeable dans la prise en charge des patients. La mise en évidence de ces situations de pseudo-progression (PP), qui seraient qualifiées prématurément de progression de la maladie selon les critères RECIST1.1 et pourraient entraîner à tort un changement de thérapeutique, a motivé le développement de nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale spécifiques à l'utilisation de ces IT.

Ces critères d'évaluation spécifiques ont évolué avec le temps mais sont encore actuellement peu connus des radiologues.

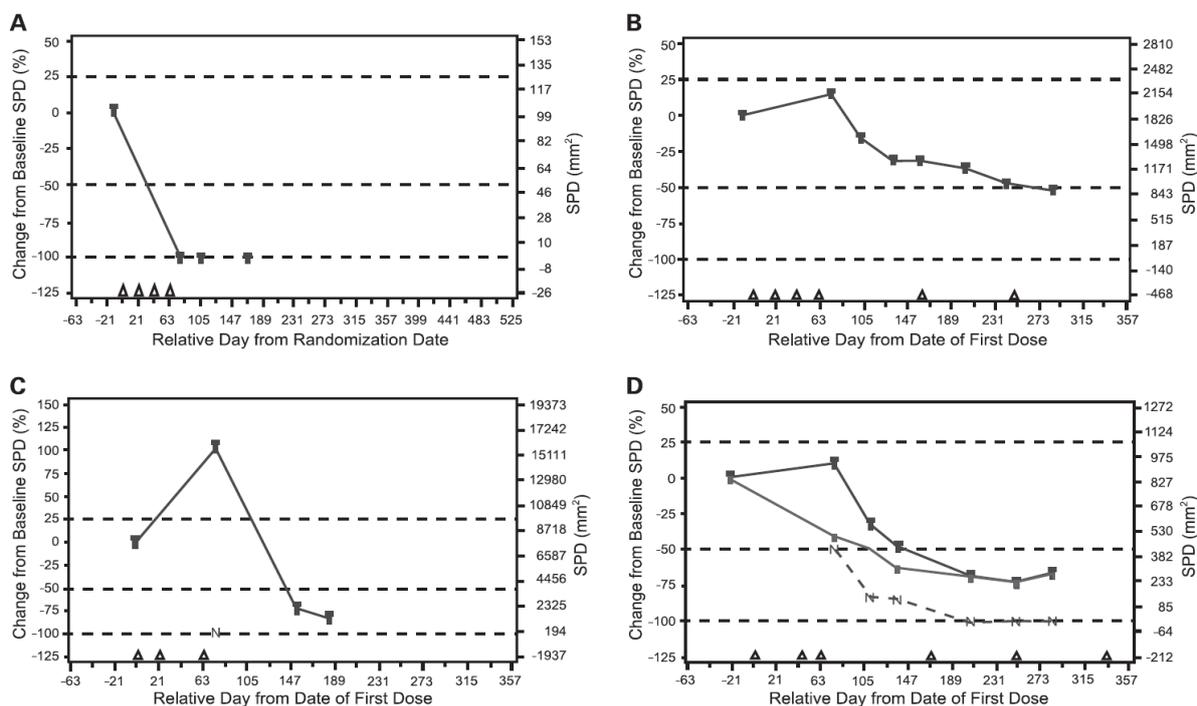


Figure 2 : Quatre modes de réponse différents chez les patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique. A : réponse post baseline ; B : stabilité lésionnelle avec diminution progressive de la taille tumorale globale ; C : réponse après augmentation initiale de la taille tumorale ; D : réponse après augmentation initiale de la taille tumorale et apparition de nouvelles lésions (9).

1.5 Les critères d'évaluation de la réponse tumorale liée au système immunitaire

1.5.1 Les critères irRC bidimensionnels ou Immune-Related Response Criteria

L'équipe de Wolchok a publié en 2009 les premières recommandations concernant l'évaluation de l'efficacité des IT dans les tumeurs solides, basées sur de nouveaux critères d'évaluation dérivés des critères OMS : les critères irRC ou Immune-Related Response Criteria, à partir d'une étude menée chez 227 patients traités par ipilimumab (9). Celle-ci a révélé que 9,7% des patients (soit 22 patients sur 227) qui étaient initialement classés en progression d'après les critères OMS avaient en réalité une réponse objective au traitement (17 stabilisations et 5 réponses partielles) d'après les critères irRC. Ces résultats auraient probablement été sous-estimés par le fait que la confirmation précoce de la progression par un

nouvel examen d'imagerie n'avait pas été définie à l'avance dans le protocole, ce qui a d'autant plus limité les données de l'évaluation tumorale après progression initiale.

Sept ans après sa communication initiale et en réaction au développement de l'utilisation des anti-PD1 et anti-PD-L1, l'équipe de Hodi s'est intéressée à l'évaluation des critères irRC chez des patients avec mélanome métastatique traité par Pembrolizumab (21). Sur les 655 patients inclus dans l'étude, 327 patients ont eu un suivi par imagerie supérieur à 28 semaines. Vingt-quatre des 327 patients (soit 7%) ont présenté des réponses atypiques à type de PP précoce ou tardive. Indépendamment de la durée de suivi, 84 patients présentaient une réponse atypique avec maladie progressive selon les critères RECIST1.1 et non progressive selon les critères irRC. Leur survie globale était supérieure à celle des 177 patients avec maladie progressive par les deux critères d'évaluation. Ces résultats suggèrent que les critères RECIST1.1 pourraient sous-estimer le bénéfice du Pembrolizumab chez près de 15% des patients.

1.5.2 Limites des critères irRC

La principale limite de ces nouveaux critères d'évaluation, responsable de leur sous-utilisation par les radiologues, réside avant tout dans leur complexité d'utilisation. Plusieurs études ont montré que les mesures bidimensionnelles sont moins reproductibles et seraient responsables de davantage d'erreurs dans l'évaluation tumorale que les mesures unidimensionnelles (22,23).

C'est face à ces constatations que l'équipe de Mizuki Nishino a publié en 2013 une étude visant à évaluer l'efficacité de critères irRC utilisant des mesures unidimensionnelles, chez 57 patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique (24). Les auteurs ont retrouvé une bonne concordance entre les critères irRC unidimensionnels et les critères irRC classiques concernant le pourcentage de modification de la charge tumorale à chaque évaluation, la meilleure réponse globale et le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie. L'analyse

de la variabilité des mesures entre radiologues retrouvait une reproductibilité significativement meilleure en utilisant les mesures unidimensionnelles. Les auteurs concluaient en proposant d'utiliser ces critères irRC unidimensionnels chez les patients traités par IT, en raison de leur bonne concordance avec les critères irRC classiques, de leur facilité d'utilisation et de leur meilleure reproductibilité.

1.5.3 Les critères RECIST modifiés spécifiques à l'utilisation des immunothérapies ou critères iRECIST

Par la suite, face à la complexité d'utilisation de ces nouveaux critères d'évaluation, plusieurs équipes ont publié des travaux, certains sous la forme de résumé, sur des critères souvent appelés irRECIST, visant à incorporer les critères RECIST1.1 dans les méthodes d'évaluation chez les patients sous IT (21,25–28).

C'est dans cette continuité et toujours en vue de faciliter et d'unifier les méthodes d'évaluation, que le groupe de travail RECIST a publié très récemment, en mars 2017, de nouvelles recommandations basées sur un consensus, sur de nouveaux critères RECIST modifiés, spécifiques à l'évaluation de la réponse tumorale chez les patients traités par IT, notamment dans le cadre du mélanome métastatique : les critères iRECIST (29). Le but de ces recommandations est avant tout de fournir une ligne directrice formelle à utiliser en particulier dans le cadre d'essais cliniques afin de retranscrire au mieux la dynamique de réponse des tumeurs aux IT. Les auteurs ont notamment soulevé le fait que la grande variabilité des critères d'évaluation utilisés au cours des essais cliniques serait responsable de sérieuses préoccupations quant à l'interprétation correcte de l'ensemble des résultats.

1.6 Justification de notre travail

L'augmentation de l'accessibilité à ces nouveaux traitements impose de connaître leurs caractéristiques propres et de fournir des outils adéquats pour leur évaluation au cours des essais cliniques. Les immunothérapies ont fait apparaître des modes de réponse et des profils de toxicité différents de ceux classiquement observés au cours des traitements par chimiothérapie cytotoxique. A notre connaissance, dans la littérature, seuls les critères irRC bidimensionnels ont été comparés aux critères RECIST1.1, qui représentent encore de nos jours les critères de référence dans l'évaluation de la réponse tumorale en cancérologie (21). Les critères irRC unidimensionnels n'ont jamais été comparés aux critères RECIST1.1. Les critères iRECIST, publiés en mars 2017 par le groupe RECIST sont des critères nouveaux, qui n'ont encore jamais été évalués en pratique clinique (29).

Nous avons souhaité étudier les différents modes de réponses spécifiques à l'utilisation des IT sur une population de patients traités au CHU de Nice et évaluer l'ensemble de ces nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale en les comparant aux seuls critères d'évaluation actuellement validés : les critères RECIST1.1. Nous nous sommes également intéressés aux différents effets secondaires spécifiques à l'utilisation des immunothérapies, qui doivent être connus des radiologues puisque certaines toxicités peuvent avoir une traduction en imagerie et nécessitent une prise en charge rapide en raison de leur potentielle gravité.

2 Matériels et méthodes

2.1 Objectifs de l'étude

2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de comparer les critères RECIST1.1, les critères irRC uni- et bidimensionnels et les critères RECIST immunologiques ou iRECIST, dans l'évaluation de la réponse tumorale chez les patients atteints d'un mélanome métastatique traités par anti-PD1, suivis dans le service de dermatologie du CHU de Nice.

2.1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) D'estimer la survie globale dans trois groupes de patients en fonction de la réponse globale :
 - Groupe 1 : maladie stable ou en réponse selon les critères RECIST1.1 et les critères d'évaluation spécifiques aux IT.
 - Groupe 2 : maladie progressive selon les critères RECIST1.1 et non progressive selon les critères d'évaluation spécifiques.
 - Groupe 3 : maladie progressive selon les quatre critères d'évaluation.

- 2) De mettre en évidence des différences dans le mode de progression de la charge tumorale entre les groupes pseudo-progression et progression vraie :
 - Augmentation de la taille des lésions cibles
 - Apparition de nouvelles lésions

- 3) De colliger les effets secondaires liés à l'utilisation des anti-PD1 dans notre population et en particulier ceux ayant une traduction radiologique.

2.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée de juillet 2016 à août 2017 au sein du service d'Imagerie Médicale de l'Hôpital l'Archet au CHU de Nice, à partir de la base de données d'une étude prospective menée en parallèle dans le service de dermatologie, visant à corréler les variations alléliques dans les gènes impliqués dans l'immunité et la pigmentation, à la réponse thérapeutique chez les patients avec un mélanome métastatique traités par IT.

2.3 Population

2.3.1 Critères d'inclusion

- Tous les patients de plus de 18 ans présentant un mélanome confirmé histologiquement de grade IIIc ou IV selon la classification pTNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), en cours de traitement par un anti-PD1 de type pembrolizumab ou nivolumab ont été inclus dans l'étude.
- Chaque patient devait avoir bénéficié d'une évaluation radiologique par scanner thoraco-abdomino-pelvien avant la mise en route du traitement, puis toutes les 12 semaines après le début de l'administration.

2.3.2 Critères d'exclusion

- Une contre-indication au traitement par immunothérapie, notamment :
 - o Une immunodépression connue (congénitale ou acquise)
 - o La prise d'un traitement pouvant induire une immunodépression générale
- Une atteinte métastatique cérébrale ou des signes de méningite carcinomateuse.
- Un traitement par métastasectomie ou radiothérapie complémentaire.
- Une durée de suivi sous anti-PD1 inférieure à 12 semaines (date de la première évaluation tumorale).

Nous avons décidé d'exclure les patients qui présentaient une atteinte métastatique cérébrale, pour être en accord avec les études déjà réalisées (21,24) mais également suite à notre expérience personnelle qui nous a montré que l'évaluation tumorale radiologique était difficile chez ces patients. Même si certaines études ont montré un bénéfice des IT sur les métastases cérébrales chez les patients suivis pour mélanome métastatique ou cancer pulmonaire non à petites cellules (30), des traitements à type de chirurgie ou radiothérapie sont généralement réalisés en complément chez les patients oligométastatiques, compliquant fortement l'utilisation des critères d'évaluation tumorale.

2.4 Modalités de traitement

Les patients ont reçu l'un ou l'autre des traitements suivants :

- Pembrolizumab intraveineux aux doses de 2 mg/kg toutes les trois semaines.
- Nivolumab intraveineux aux doses de 3mg/kg toutes les deux semaines.

Le traitement était interrompu en cas de survenue d'une progression confirmée de la maladie, d'une toxicité sévère, d'un retrait de consentement du patient ou de toute autre raison laissée à l'appréciation du clinicien.

2.5 Evaluation radiologique de la réponse tumorale

2.5.1 Suivi par imagerie

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien de référence appelé scanner de « baseline » était réalisé avant le début du traitement (V0), suivi d'une évaluation par scanner thoraco-abdomino-pelvien toutes les 12 semaines (de V1 à V5 en fonction de la durée du suivi), dans le service d'Imagerie Médicale de l'Hopital l'Archet au CHU de Nice (Figure 3). Les examens étaient réalisés sur un scanner GE lightview sixty-four-row MDCT - GE Healthcare, Waukesha, WI, USA - après injection intraveineuse de produit de contraste iodé au temps portal.

Un radiologue évaluait de manière rétrospective la réponse tumorale selon quatre types de critères d'évaluation tumorale :

- les critères RECIST 1.1
- les critères irRC bidimensionnels
- les critères irRC unidimensionnels
- les critères iRECIST

Les mesures étaient effectuées sur une console PACS. La réponse globale était définie selon le pourcentage de modification de la charge tumorale tel que décrit ci-après.

La décision d'un changement de thérapeutique était laissée à l'appréciation du clinicien, basée sur la réponse tumorale en critère RECIST1.1. La poursuite du traitement en cas de progression tumorale radiologique était autorisée jusqu'à la confirmation de la progression par un nouvel examen radiologique quatre semaines plus tard, à condition que l'état clinique du patient le permette. Un suivi par imagerie ≥ 28 semaines était nécessaire pour inclure les patients dans l'analyse de la pseudo-progression, afin d'avoir deux évaluations scannographiques après la baseline pour identifier ces réponses atypiques et par la suite confirmer ou infirmer la progression par un scanner à quatre semaines.

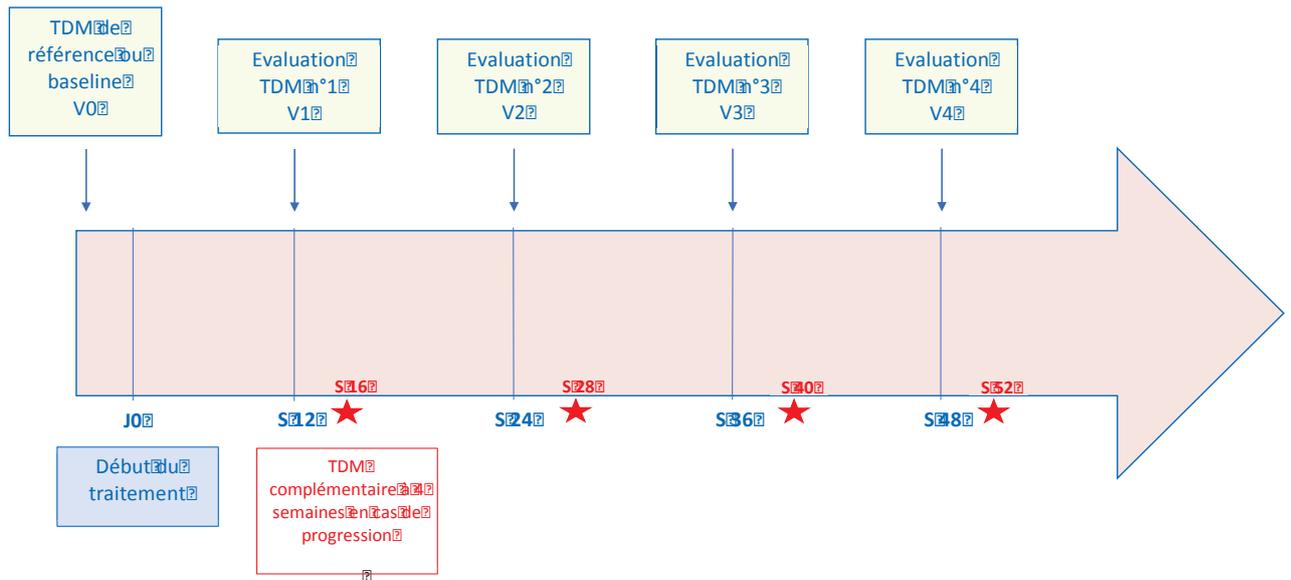


Figure 3 : Protocole de surveillance par scanner

2.5.2 Description des différentes méthodes d'évaluation de la réponse tumorale

2.5.2.1 Critères RECIST 1.1

Ils représentent actuellement les critères les plus utilisés dans l'évaluation des tumeurs solides (17). Initialement développés dans le cadre des essais cliniques, ils sont de plus en plus utilisés en pratique quotidienne.

Pour déterminer la réponse tumorale, les critères RECIST 1.1 se basent sur :

- Un examen pré-thérapeutique ou examen de « baseline » pour définir les lésions cibles et non cibles afin de calculer la somme lésionnelle globale.
- Des examens de suivi pour évaluer le pourcentage de modification du volume tumoral et définir la réponse tumorale objective.

La somme lésionnelle globale correspond à la somme des plus grands diamètres de l'ensemble des lésions cibles (SPD).

Les lésions cibles correspondent aux lésions (Figure 4) :

- De grand axe ≥ 10 mm
- Et de petit axe ≥ 15 mm pour les ganglions

Le nombre de lésions cibles est limité à cinq lésions maximum par patient et deux lésions maximum par organe.

Les lésions non cibles correspondent aux lésions non mesurables (ascite, épanchement pleural, lésion osseuse condensante, infiltration...) et aux lésions mesurables non cibles de grand axe < 10 mm ou de petit axe < 15 mm pour les ganglions (Figure 4).

La réponse lésionnelle est définie à chaque évaluation scannographique sur la base des modifications de la charge tumorale globale par rapport au scanner de baseline, comme suit :

- Réponse complète (CR) :
 - disparition complète des lésions cibles et non cibles et adénopathies < 10 mm
 - pas de nouvelle lésion
- Réponse partielle (PR) :
 - diminution de la SPD ≥ 30 % par rapport au scanner de baseline
 - stabilité des lésions non cibles (non CR, non PD)
 - pas de nouvelle lésion
- Progression (PD) :
 - augmentation de la SPD ≥ 20 % (et ≥ 5 mm) par rapport à la plus petite somme lésionnelle mesurée au cours du suivi (NADIR)
 - ou augmentation non équivoque de la taille des lésions non cibles
 - ou apparition de nouvelles lésions
- Stabilité (SD) : ni PR ni PD

La principale différence de ces critères RECIST1.1 par rapport aux premiers critères RECIST1.0 réside dans le fait que le radiologue doit être certain du caractère tumoral d'une

nouvelle lésion avant de classer le patient en maladie progressive. En cas de doute sur la malignité, la poursuite du traitement est autorisée avec contrôle rapproché par imagerie (ou examen complémentaire) pour confirmer ou non la progression.

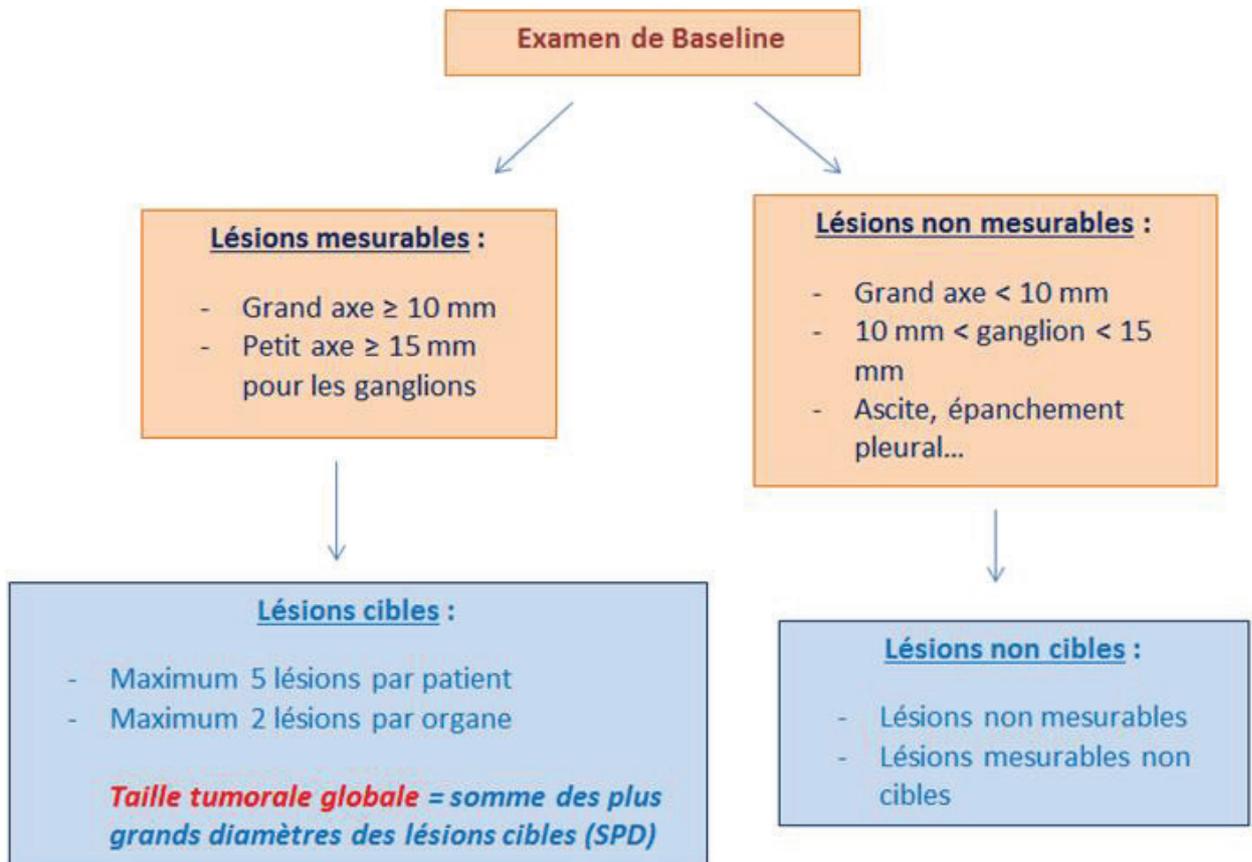


Figure 4 : Définition des lésions cibles et non cibles selon RECIST 1.1

2.5.2.2 Critères irRC ou Immune-Related Response Criteria bidimensionnels

Le diagnostic initial de maladie progressive est envisagé de façon différente selon les critères RECIST1.1 et les critères irRC (31).

Dans les critères irRC, la mesure de l'ensemble des lésions cibles et des nouvelles lésions est prise en compte dans l'évaluation tumorale, contrairement aux critères OMS et RECIST1.1

qui n'incluent pas de nouvelle mesure de lésion dans la caractérisation de l'évolution de la charge tumorale.

Sur le scanner d'évaluation initial, la somme lésionnelle globale correspond à la somme des produits des deux plus grands diamètres perpendiculaires (SPD) de toutes les lésions cibles.

Les lésions cibles correspondent aux lésions de taille $\geq 5 \times 5$ mm. Le nombre de lésions cibles est fixé à cinq lésions maximum par organe, jusqu'à dix lésions viscérales et cinq lésions cutanées soit un total de 15 lésions cibles (Figure 5).

Lors des examens de suivi successifs réalisés toutes les 12 semaines, la SPD des lésions cibles et des nouvelles lésions mesurables (jusqu'à cinq nouvelles lésions par organe, dix nouvelles lésions viscérales et cinq nouvelles lésions cutanées), sont ajoutées pour donner la taille tumorale globale :

Taille tumorale globale = SPD lésions cibles + SPD nouvelles lésions mesurables

La réponse lésionnelle est définie à chaque évaluation scannographique sur la base des modifications de la charge tumorale globale par rapport au scanner de baseline, comme suit :

- Réponse complète ou irCR : disparition complète de toutes les lésions (mesurables et non mesurables), sans nouvelle lésion.
- Réponse partielle ou irPR : diminution de la taille tumorale globale $\geq 50\%$ par rapport au scanner de baseline.
- Stabilité ou irSD : situation ne remplissant pas les critères de réponse complète ni de réponse partielle, en l'absence de progression.
- Progression ou irPD : augmentation de la taille tumorale globale $\geq 25\%$ par rapport au nadir (plus petite somme lésionnelle au cours du suivi).

- En cas de réponse complète, réponse partielle ou progression (irRC, irRP ou irPD), une confirmation de l'évolution tumorale est nécessaire par la réalisation d'un scanner complémentaire précoce 4 semaines plus tard.
- La confirmation de la progression lésionnelle correspond à une augmentation de la taille tumorale $\geq 25\%$ par rapport au nadir, lors de deux évaluations scannographiques successives à au moins 4 semaines d'intervalle.
- Il est recommandé de laisser le choix de la réalisation de ce scanner de réévaluation à l'appréciation du clinicien, étant donné qu'un suivi par surveillance simple peut ne pas être adapté en cas de dégradation rapide de l'état clinique du patient.
- Une réponse tumorale de type irSD ne nécessite pas de scanner de réévaluation précoce.

Les patients sont considérés comme étant en réponse partielle ou stabilité, même en présence de nouvelles lésions, tant que les seuils de réponse décrits ci-dessus sont respectés.

Les patients avec une maladie stable en irRC et particulièrement ceux présentant une diminution de la taille tumorale $\geq 25\%$ par rapport à la baseline, sont considérés comme cliniquement répondeurs en raison d'une diminution mesurable de la charge tumorale (qui n'est pas habituellement observée au cours de l'histoire naturelle des mélanomes métastatiques), même si celle-ci n'atteint pas les 50% nécessaires pour définir une réponse partielle.

Sur le scanner de confirmation de la progression réalisé à 4 semaines, tous les profils de réponse tumorale selon irRC peuvent être observés, cependant la plupart des patients répondeurs tardifs présentent une tendance à la diminution non significative de la taille tumorale dans les 4 semaines suivant la progression initiale de la maladie.

Enfin, tandis que les critères OMS et RECIST 1.1 considèrent la présence de n'importe quelle nouvelle lésion mesurable comme signant la progression, dans les critères irRC, la détermination de la meilleure réponse globale (irBOR) est basée sur les modifications de la taille tumorale globale par rapport à la baseline, indépendamment de toute augmentation initiale de la taille des lésions cibles ou de l'apparition de nouvelles lésions.

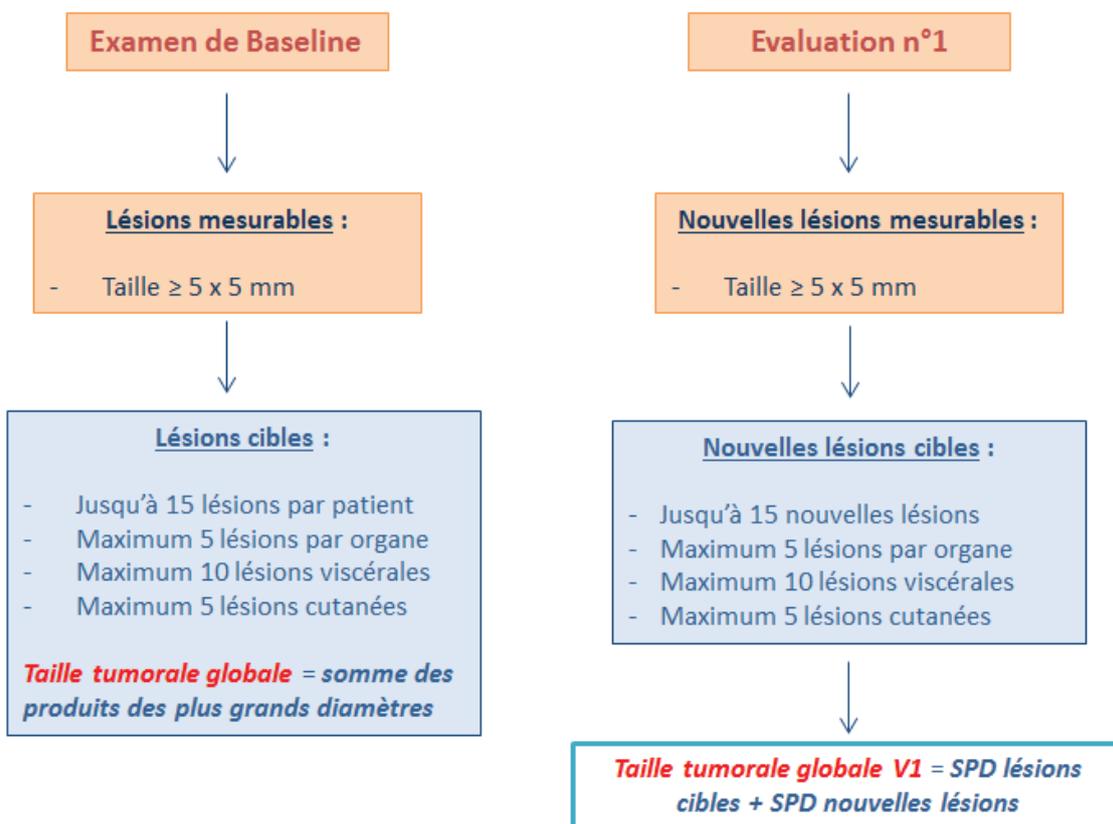


Figure 5 : Evaluation des lésions cibles et de la taille tumorale globale en critères irRC bidimensionnels.

2.5.2.3 Critères irRC ou Immune-Related Response Criteria unidimensionnels

Il n'existe pas de recommandations quant à l'utilisation des critères irRC unidimensionnels. Nous nous sommes basés sur la définition des critères faite dans l'étude de Mizuki Nishino en 2013 (24) (Figure 6). Le plus grand diamètre de chaque lésion cible est mesuré sur le scanner de baseline et sur les scanners de suivi, à l'exception des ganglions dont la taille repose sur la mesure du petit axe. Comme en RECIST 1.1, les lésions cibles correspondent aux lésions mesurant plus de 10 mm de grand axe (ou plus de 15 mm de petit axe pour les ganglions). La réponse tumorale est calculée lors de chaque scanner de réévaluation en fonction du pourcentage de modification de la charge tumorale globale. Les valeurs seuils utilisées sont les mêmes que celles en RECIST 1.1 :

- Une augmentation de 20% de la taille tumorale signe la progression.
- Une diminution de 30% de la taille tumorale signe la réponse partielle.
- La réponse complète correspond à la disparition de toutes les lésions, sans nouvelle lésion apparue.
- La stabilité correspond à une augmentation de la taille tumorale n'excédant pas les 20% ou une diminution ne dépassant pas les 30%.
- Comme en critères irRC, l'apparition de nouvelles lésions ne signe pas forcément la progression ; la mesure de celles-ci est ajoutée à la taille tumorale globale.

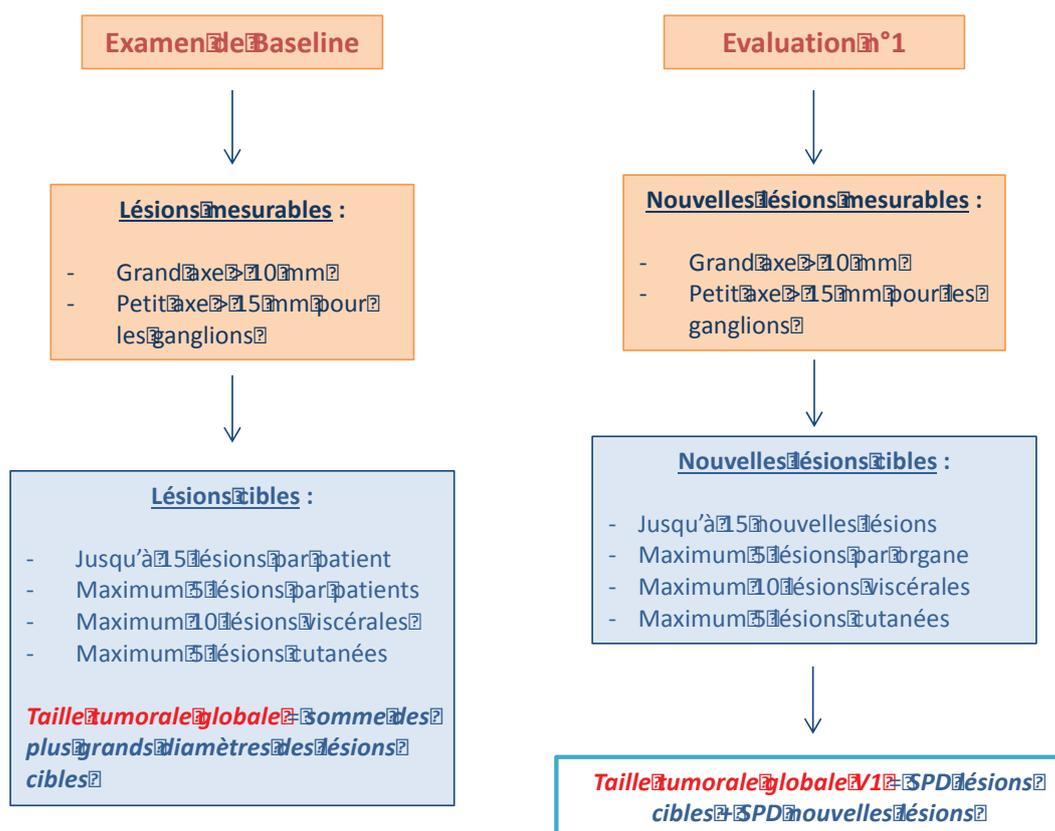


Figure 6 : Evaluation des lésions cibles et de la taille tumorale globale en critères irRC unidimensionnels.

2.5.2.4 Critères iRECIST (29)

Les caractéristiques des critères iRECIST sont comparables à celle des critères RECIST1.1 sur beaucoup de points et notamment pour le choix des lésions mesurables ou non mesurables, qu'il s'agisse de lésions viscérales ou d'une atteinte ganglionnaire. De même, les définitions de la réponse complète, la stabilité et la réponse partielle sont identiques. La principale différence entre ces deux critères d'évaluation repose sur la gestion de la progression tumorale :

- La progression tumorale selon RECIST1.1 (qu'il s'agisse d'une progression sur les lésions cibles ou non cibles) correspond en critères iRECIST à une progression non confirmée de

la maladie appelée iUPD (iUnconfirmed Progression Disease), nécessitant une confirmation par une imagerie précoce à 4 semaines.

- Les nouvelles lésions ne sont pas ajoutées à la somme tumorale globale comme en critères irRC et doivent être classées en lésion mesurables ou non mesurables, pour former un deuxième groupe de lésions dont l'évaluation se fera séparément des lésions cibles, mais selon les mêmes critères.
- La progression confirmée de la maladie ou iCPD (iConfirmed Progression Disease) correspond à la poursuite de l'augmentation de la taille ou du nombre de lésions (dans le groupe lésion cibles ou dans le groupe nouvelles lésions) sur le scanner de réévaluation précoce.
- Si la progression n'est pas confirmée à 4 semaines, mais que l'on observe une diminution de la somme lésionnelle remplissant les critères de stabilité, réponse partielle ou réponse complète par rapport à l'examen de baseline, alors le statut est réinitialisé. Il est nécessaire de conclure de nouveau à une iUPD (à confirmer sur un scanner de réévaluation précoce), pour conclure définitivement à une progression ou iCPD.
- Si aucune modification de taille ou de nombre de lésions n'est visible sur le scanner à 4 semaines, le patient est de nouveau classé en iUPD.
- La progression non confirmée ou iUPD peut être assignée plusieurs fois lors du suivi tant que l'iCPD n'est pas confirmée sur un nouvel examen rapproché.

Cette approche permet d'identifier mais aussi de mieux comprendre les réponses atypiques, telles que les réponses tardives survenant après une pseudo-progression (Figure 7).

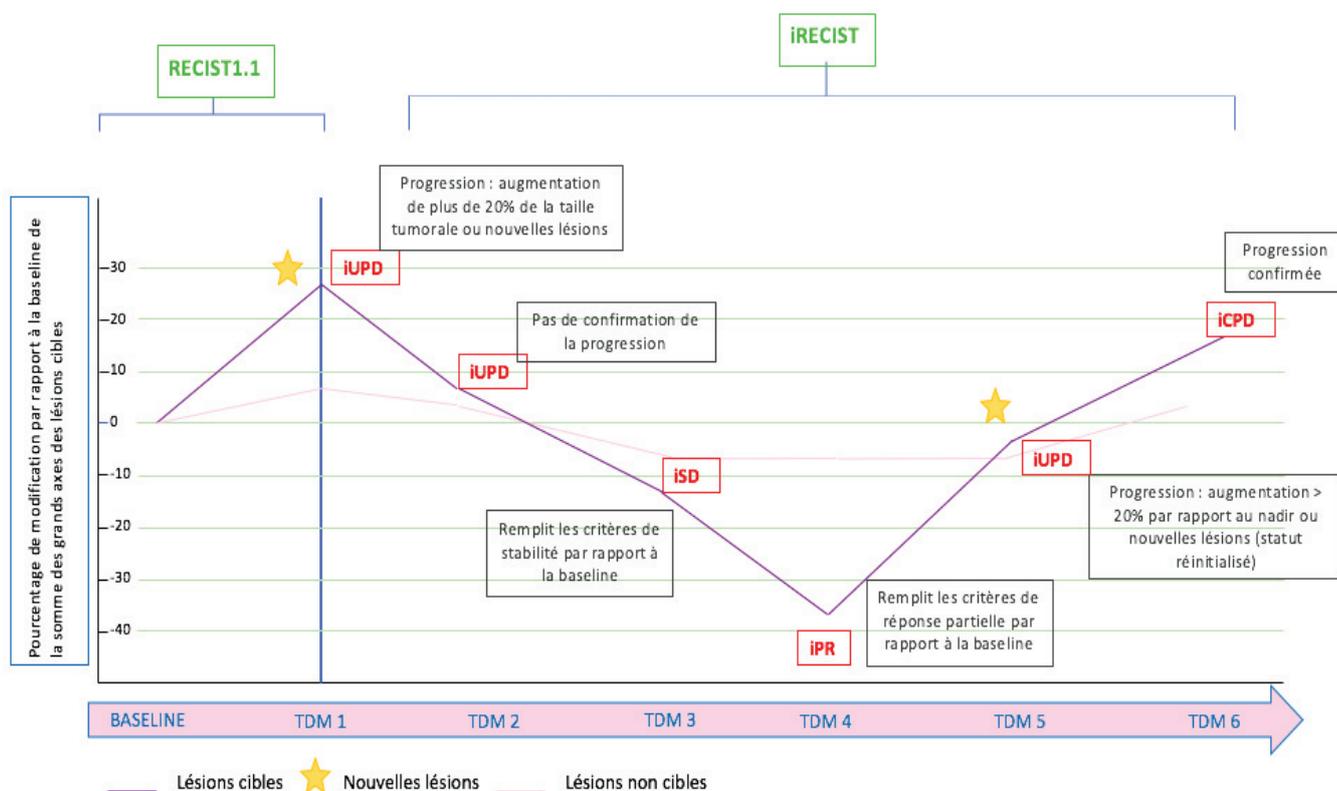


Figure 7 : Traduction en français d'un exemple d'évaluation tumorale en critères iRECIST, d'après l'article du groupe RECIST publié dans The Lancet en 2017 sur les nouvelles recommandations pour l'utilisation des critères d'évaluation au cours des essais cliniques chez les patients sous IT (29). iSD = iStable Disease ; iPR = iPartial Response ; iUPD = iUnconfirmed Progressive Disease ; iCPD = iConfirmed Progressive Disease.

Les différences entre critères RECIST 1.1, critères irRC bidimensionnels, unidimensionnels et critères iRECIST sont détaillées dans le tableau 1.

Comparaison entre critères RECIST 1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST				
	RECIST 1.1	irRC bidimensionnels	irRC unidimensionnels	iRECIST
<i>Mesure de la taille tumorale</i>	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres	Bidimensionnelle Somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres
<i>Lésions cibles</i>	5 lésions maximum 2 lésions par organe	15 lésions maximum 10 lésions viscérales 5 lésions cutanées		5 lésions maximum 2 lésions par organe
<i>Nouvelles lésions</i>	Signent la progression	Ne signent pas forcément la progression Jusqu'à 10 lésions viscérales et 5 lésions cutanées peuvent être ajoutées à la SPD des lésions cibles à n'importe quel moment		Signent le statut iUPD en attente de confirmation Mesure des nouvelles lésions cibles et non cibles
<i>Réponse complète (CR)</i>	Disparition complète de toutes les lésions cibles et non cibles Formations ganglionnaires ≤ 10 mm de petit axe Pas de nouvelle lésion Confirmation par scanner à 4 semaines			
<i>Réponse partielle (PR)</i>	Diminution ≥ 30% Pas de nouvelle lésion Stabilité des lésions non cibles Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution ≥ 50% Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution ≥ 30% Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution ≥ 30% Confirmation par scanner à 4 semaines
<i>Stabilité (SD)</i>	Diminution ≤ 30% ou augmentation ≤ 20% Pas de nouvelle lésion	Diminution ≤ 50% ou augmentation ≤ 25%	Diminution ≤ 30% ou augmentation ≤ 20%	Diminution ≤ 30% ou augmentation ≤ 20%
<i>Progression (PD)</i>	Augmentation ≥ 20% par rapport au nadir Apparition de nouvelles lésions Augmentation non équivoque de la taille des lésions non cibles	Augmentation ≥ 25% par rapport au nadir Nouvelles lésions ajoutées à la SPD Confirmation par scanner à 4 semaines	Augmentation ≥ 20% Nouvelles lésions ajoutées à la SPD Confirmation par scanner à 4 semaines	Confirmation de la progression après iUPD Augmentation ≥ 20% ou poursuite de l'apparition de nouvelles lésions ou progression des lésions non cibles

Tableau 1: Tableau comparatif entre critères RECIST 1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST.

2.6 Analyse statistique des données

2.6.1 Critère de jugement principal

Seuls les patients ayant eu un suivi par imagerie supérieur ou égal à 28 semaines étaient éligibles à une analyse du critère de jugement principal car au moins deux évaluations post-baseline étaient nécessaires pour identifier une réponse atypique et par la suite confirmer ou infirmer une progression.

Les critères RECIST1.1, qui sont les seuls critères actuellement validés pour l'évaluation de la réponse tumorale, ont servi de critères de référence. Chacun des trois autres critères spécifiques à la réponse immunitaire était comparé au critère de référence. Pour tous les patients, nous avons recueilli la réponse tumorale en critères RECIST1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST, lors de chaque évaluation scannographique de V1 à V5 selon la durée de suivi et la réponse tumorale globale à la date de la dernière visite.

Les réponses atypiques ont été identifiées en utilisant la définition de la PP propre à chaque critère d'évaluation :

- En irRC bidimensionnels et unidimensionnels : une augmentation de la SPD (lésions cibles + nouvelles lésions) $\geq 25\%$ ou $\geq 20\%$ respectivement, non confirmée sur un scanner précoce à quatre semaines.
- En iRECIST : une augmentation de la somme lésionnelle $\geq 20\%$ ou une apparition de nouvelles lésions, restant stable sur le scanner précoce à quatre semaines.
- Les PP précoces étaient définies comme une réponse atypique survenant dès la première évaluation, soit dès la 12^{ème} semaine après l'initiation du traitement.
- Les PP tardives étaient définies comme une réponse atypique survenant lors de n'importe quelle évaluation tumorale après la 12^{ème} semaine.

2.6.2 Critères de jugement secondaires

2.6.2.1 Analyse statistique de la survie globale

Pour évaluer la survie globale, les patients ont été séparés en trois groupes en fonction de la meilleure réponse globale observée :

- Groupe 1 ou groupe « patients répondeurs » : maladie stable ou en réponse selon les critères RECIST1.1 et les critères d'évaluation spécifiques aux IT.
- Groupe 2 ou groupe « pseudo-progression » : maladie progressive selon les critères RECIST1.1 et non progressive selon les critères d'évaluation spécifiques.
- Groupe 3 ou groupe « progression » : maladie progressive selon les quatre critères d'évaluation.

Pour chacun des trois groupes, nous avons estimé la survie globale sous la forme d'une courbe de Kaplan-Meier à partir du logiciel de statistique SPSS. Seuls les patients qui avaient une durée de suivi > 12 semaines (date de la première évaluation par scanner) ont pu être inclus dans cette analyse, car au moins une évaluation post-baseline était nécessaire pour permettre de classer les patients dans chaque groupe en fonction de la réponse globale.

2.6.2.2 Mode de progression tumorale

Pour évaluer les modifications de la charge tumorale nous avons recueilli lors de chaque évaluation pour tous les patients :

- La taille des lésions cibles
- La somme tumorale globale
- L'apparition ou non de nouvelles lésions

Le test exact de Fisher bilatéral a été utilisé à partir du logiciel de statistiques Easy Med Stat© pour calculer les différences entre les groupes pseudo-progression (groupe 2) et progression

vraie (groupe 3). Une valeur de $p < 0,05$ indiquait une différence significative entre les groupes.

2.6.2.3 Effets secondaires des traitements

A partir des dossiers médicaux des patients, nous avons répertorié l'ensemble des effets secondaires liés à l'utilisation des anti-PD1 dans notre population, pouvant être observés ou non lors du suivi par imagerie, tels que :

1) Effets secondaires observés par les dermatologues :

- Asthénie
- Toxicités endocriniennes : hypothyroïdie, hypophysite
- Toxicités cutanées : vitiligo, rash, prurit
- Autres toxicités : insuffisance surrénalienne, hypogonadisme, hépatite auto-immune, uvéite aiguë

2) Effets secondaires observés par les dermatologues avec une traduction radiologique :

- Toxicités digestives : colites auto-immunes
- Toxicités pulmonaires : pneumopathies sous immunothérapie

3 Résultats

3.1 Description de la population

Soixante patients ayant été traités par anti-PD1 pour un mélanome métastatique dans le service de dermatologie du CHU de Nice ont été analysés, entre juillet 2016 et mai 2017. Vingt-trois patients ont été exclus : 17 patients en raison d'une atteinte cérébrale métastatique, une patiente en raison d'un traitement complémentaire au pembrolizumab associant radiothérapie de lésions osseuses et ganglionnaires et quatre patients en raison d'un suivi par imagerie < 12 semaines (tous décédés avant la première évaluation tumorale). Au total, 37 patients ont été inclus (Figure 8).

□

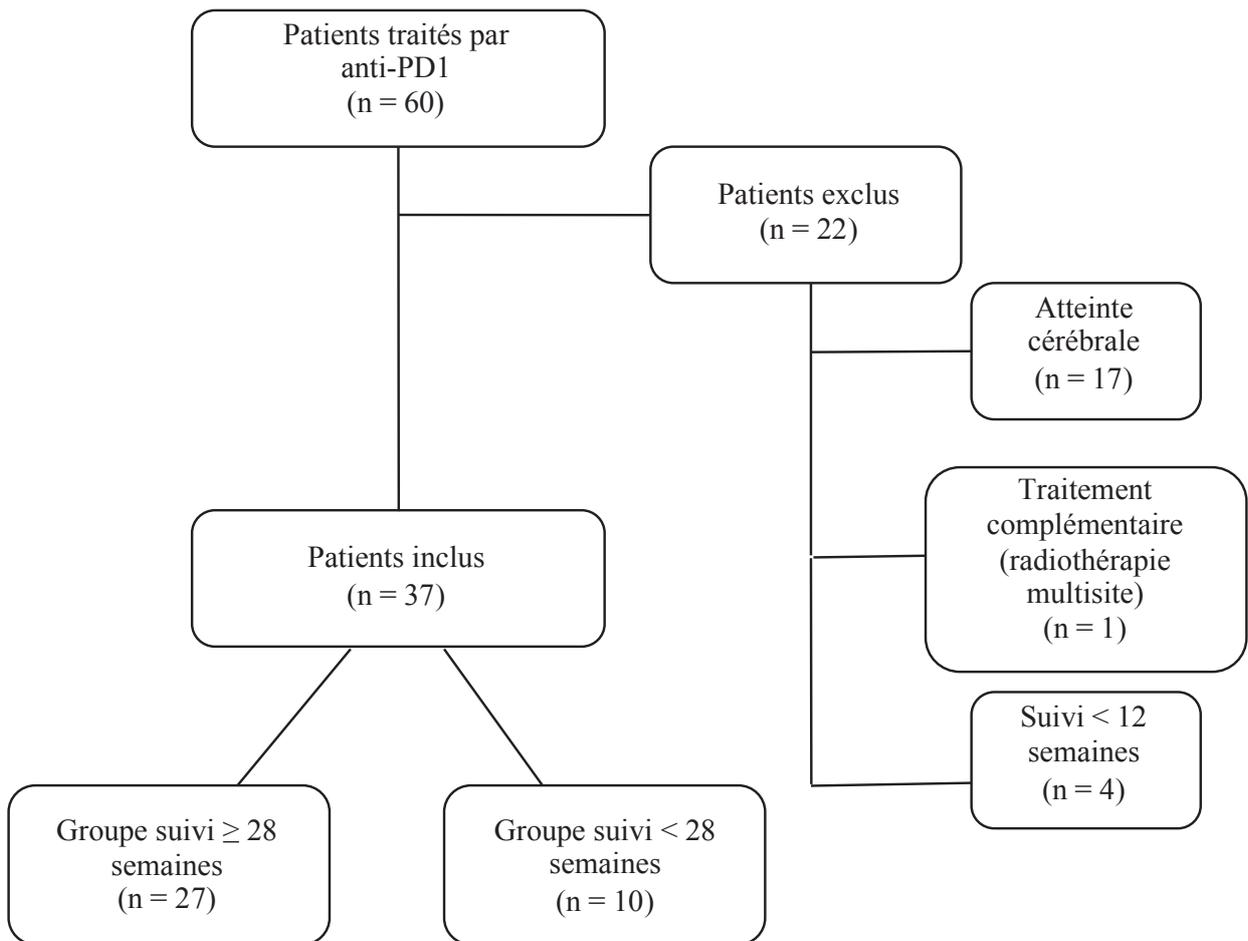


Figure 8 : Flux de patients

L'âge moyen de la population analysée était de 65,8 ans [44-86] ; 34,2% des patients étaient des femmes et 65,8% des hommes. La durée de suivi moyen pour les 37 patients ayant survécu plus de 12 semaines était de 14,1 mois [2,5-27,7].

3.2 Comparaison des critères d'évaluation

3.2.1 Analyse de la pseudo-progression

Sur les 37 patients analysés, tous critères confondus, 19 patients étaient considérés comme en réponse (6 réponses complètes, 8 réponses partielles et 5 stabilités). Quatorze patients étaient considérés comme en progression selon l'ensemble des critères. Quatre patients présentaient des réponses atypiques avec des réponses discordantes entre critères RECIST1.1 et critères d'évaluation spécifiques aux IT (Figure 9).

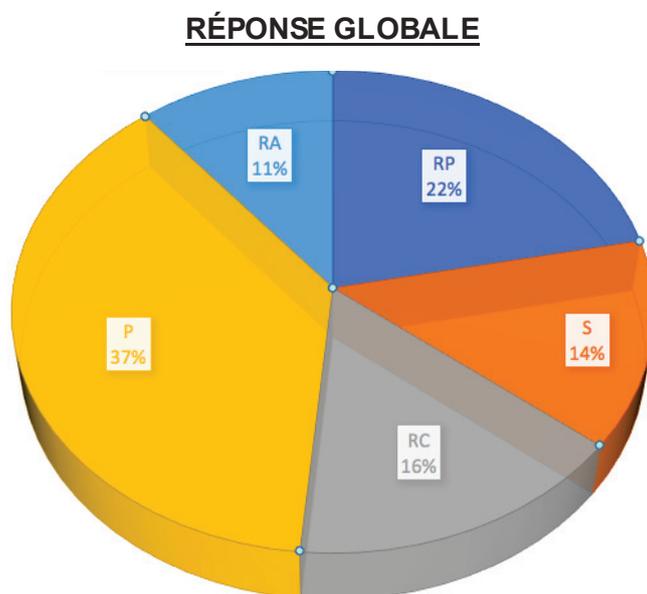


Figure 9 : Répartition des types de réponse globale dans la population analysée. P = progression ; RP = réponse partielle ; RC = réponse complète ; S = stabilité ; RA = réponse atypique.

Ving-sept patients ont eu un suivi par imagerie ≥ 28 semaines et étaient éligibles à une analyse de la PP. Des réponses atypiques ont été observées tous critères confondus, chez quatre de ces 27 patients (14,8%). Il s'agissait de quatre PP précoces.

Les modèles de réponse atypiques incluaient :

- une régression de la taille tumorale globale ou une stabilité de la maladie malgré l'apparition de nouvelles lésions qui auraient été classées en progression selon les critères RECIST1.1
- ou une augmentation de la taille des lésions cibles suivie d'une régression lésionnelle sans nouvelle lésion.

Deux exemples de PP précoces sont illustrés dans les figures 10 et 11.

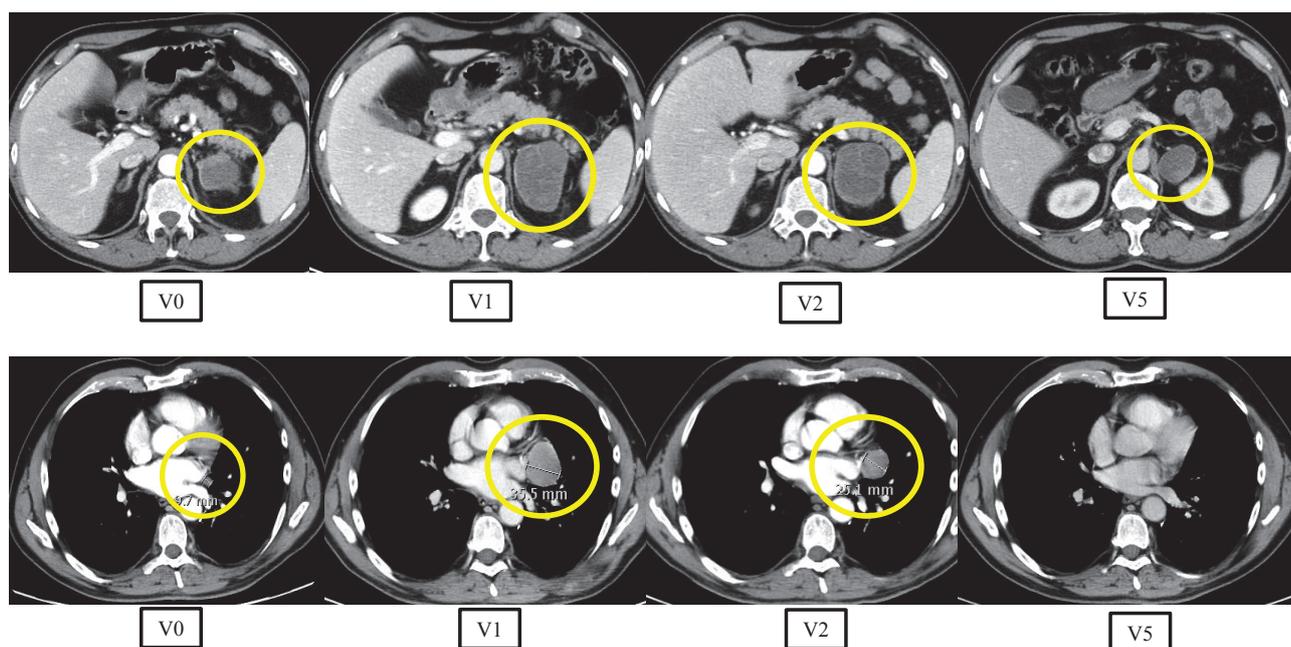


Figure 10 : Patient de 49 ans suivi pour un mélanome métastatique présentant une pseudo-progression précoce. Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection au temps portal réalisé avant traitement et à 12, 16 et 60 semaines. A V1, progression lésionnelle avec augmentation de la taille d'une lésion surrénalienne gauche et d'une adénomégalie médiastinale (cercle jaune), apparaissant stable à V2. A V5, réponse partielle selon tous les critères avec régression de la lésion surrénalienne gauche et disparition de l'adénomégalie médiastinale.

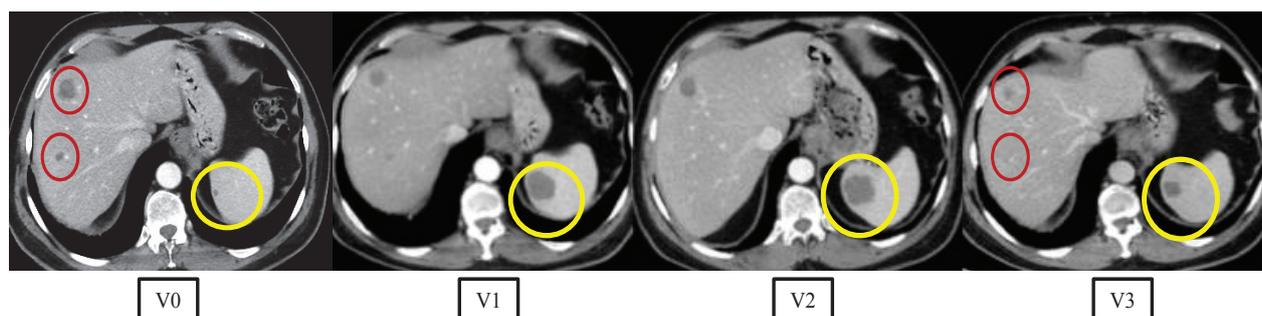


Figure 11 : Patient de 60 ans suivi pour un mélanome métastatique. Scanner abdomino-pelvien avec injection au temps portal avant traitement et à 12, 16 et 28 semaines. Progression lésionnelle à V1 avec augmentation de la taille d'une lésion splénique (cercle jaune), stables à V2. A V3, aspect de réponse partielle selon tous les critères d'évaluation, avec régression de la lésion splénique et des autres lésions cibles hépatiques (cercles rouges).

3.2.2 Comparaison des critères RECIST1.1 et irRC bidimensionnels

La réponse globale en critères RECIST1.1 était : une réponse complète chez six patients, une réponse partielle chez sept patients, une stabilité chez quatre patients et une progression chez dix patients. Les patients qui avaient été initialement classés en progression le sont restés tout au long de l'analyse même en cas de régression du volume tumoral lors des évaluations ultérieures, comme défini dans les recommandations des critères RECIST1.1.

La réponse globale en critères irRC bidimensionnels était : une réponse complète chez six patients, une réponse partielle chez sept patients, une stabilité chez quatre patients, une progression chez six patients et une réponse atypique avec PP précoce chez quatre patients.

La meilleure réponse globale en critères irRC bidimensionnels chez les quatre patients ayant présenté une PP était une réponse partielle chez trois patients et une stabilité chez un patient.

En critères RECIST1.1, la meilleure réponse globale chez ces mêmes quatre patients était une progression chez tous les patients.

3.2.3 Comparaison des critères RECIST1.1 et irRC unidimensionnels

La réponse globale en critères irRC unidimensionnels était : une réponse complète chez six patients, une réponse partielle chez sept patients, une stabilité chez quatre patients, une progression chez six patients et une réponse atypique avec PP chez quatre patients.

Chez les quatre patients ayant présenté une PP en critères irRC unidimensionnels, la meilleure réponse globale était une réponse partielle chez deux patients et une stabilité chez deux patients. En critères RECIST1.1, la meilleure réponse globale chez ces patients était une progression chez tous les patients.

3.2.4 Comparaison des critères RECIST1.1 et iRECIST

La réponse globale en critères iRECIST était : une réponse complète chez six patients, une réponse partielle chez sept patients, une stabilité chez quatre patients, une progression chez six patients et une réponse atypique avec PP chez quatre patients.

Chez les quatre patients ayant présenté une PP en critères iRECIST, la meilleure réponse globale était une stabilité chez un patient et une progression non confirmée ou iUPD chez trois patients. En critères RECIST1.1, la meilleure réponse globale était une progression chez tous les patients.

3.2.5 Comparaison des quatre critères d'évaluation : RECIST1.1, irRC bidimensionnels, unidimensionnels et iRECIST

Les quatre critères d'évaluation de la réponse tumorale étaient équivalents dans la détection des six cas de réponse complète, sept cas de réponse partielle et des quatre cas de stabilité.

Chez les dix patients restants qui ont présenté une progression initiale de la maladie, des différences concernant la meilleure réponse globale ont été observées chez quatre patients.

Ces derniers présentaient une maladie progressive selon les critères RECIST1.1 et non progressive selon les trois critères d'évaluation spécifiques aux IT (Tableau 2).

Les critères irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST ont tous les trois permis la détection des quatre cas de réponse atypique. Les critères RECIST1.1 ont eux sous-estimé le bénéfice du traitement chez près de 15% des patients de notre population.

	RECIST1.1	irRC bidimensionnels	irRC unidimensionnels	iRECIST
	Patients, nombre (%)			
RC	6 (22%)	6 (22%)	6 (22%)	6 (22%)
RP	7 (26%)	7 (26%)	7 (26%)	7 (26%)
SD	4 (15%)	4 (15%)	4 (15%)	4 (15%)
PD	10 (37%)	6 (22%)	6 (22%)	6 (22%)
PP	0	4 (15%)	4 (15%)	4 (15%)

Tableau 2 : Comparaison de la réponse globale en critères RECIST1.1, irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST chez les 27 patients ayant eu un suivi par imagerie supérieur à 28 semaines. RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; SD = stabilité ; PD = progression ; PP = pseudo-progression.

3.3 Objectifs secondaires

3.3.1 Analyse de la survie globale

L'analyse de la survie globale a été réalisée chez les 37 patients ayant eu une durée de suivi supérieure à 12 semaines. Cette survie globale était plus longue chez les quatre patients qui présentaient une maladie progressive selon les critères RECIST1.1 et non progressive selon les critères d'évaluation spécifiques aux IT, par rapport aux 14 patients qui présentaient une

maladie progressive selon tous les critères ($p < 0,001$) (Figure 12). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe de patients non progressifs selon l'ensemble des critères d'évaluation (95% IC, 27,2 mois à valeur supérieure non atteinte) puisque seulement trois patients sur 19 étaient décédés à la date de fin de l'étude. Elle n'était pas non plus atteinte dans le groupe de patients en progression selon RECIST1.1 et non progressifs selon les critères d'évaluation spécifiques aux IT, puisque aucun des patients de ce groupe n'était décédé à la date de fin de l'étude.

La médiane de survie globale dans le groupe des patients progressifs selon l'ensemble des critères était de 7,8 mois (95% IC, 4,7 à 13.8 mois).

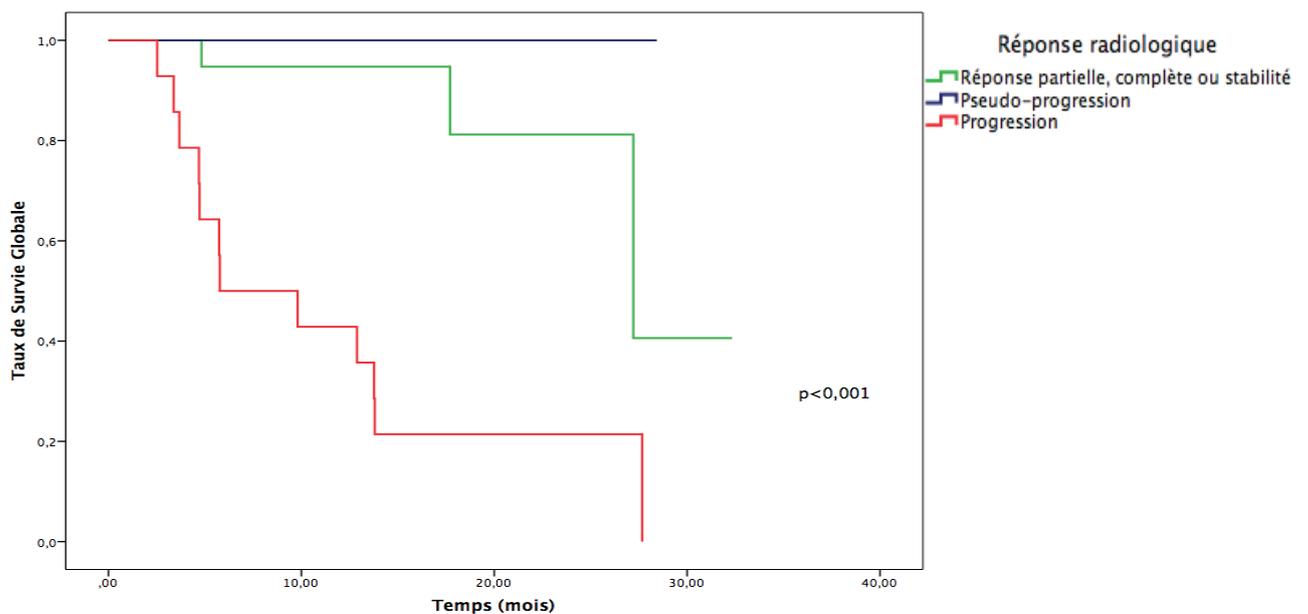


Figure 12 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale sur la base de la meilleure réponse globale d'après les critères RECIST1.1 et les critères d'évaluation tumorale spécifiques aux IT chez les patients ayant survécu plus de 12 semaines. Groupe 1 = patients non progressifs selon l'ensemble des critères (vert). Groupe 2 = patients progressifs selon les critères RECIST1.1 et non progressifs selon les critères spécifiques aux IT (bleu). Groupe 3 = patients en progression selon l'ensemble des critères d'évaluation (rouge)

3.3.2 Mode de progression tumorale

Dans le groupe des quatre patients ayant présenté une réponse atypique, deux patients (50%) ont progressé initialement sous la forme d'une apparition de nouvelles lésions, un patient (25%) a progressé sous la forme d'une augmentation de la taille des lésions cibles sans nouvelle lésion et un patient (25%) a progressé sous la forme d'une apparition de nouvelles lésions associée à une augmentation de la taille des lésions cibles existantes. La progression de la maladie était déclarée sur un seul facteur (nouvelles lésions ou augmentation de la taille tumorale sans nouvelle lésion) chez trois patients. Un seul patient présentait les deux facteurs de progression (Tableau 3).

En comparaison, parmi les 14 patients ayant présenté une progression selon tous les critères d'évaluation, six patients (43%) avaient plus d'un facteur de progression et présentaient une augmentation de la taille tumorale globale $\geq 20\%$ associée à une apparition de nouvelles lésions. Huit patients (57%) ont progressé sous la forme d'une augmentation de la taille des lésions cibles sans nouvelle lésion (Tableau 3). Aucun patient n'a progressé sous la forme d'une apparition de nouvelles lésions sans augmentation de la taille des lésions existantes. Cent pour cent des patients du groupe progression vraie ont présenté une augmentation de la taille des lésions cibles significative ($\geq 20\%$) contre 50% seulement dans le groupe pseudo-progression et cette différence était statistiquement significative ($p = 0,0392$).

	Groupe pseudo-progression (Groupe 2)	Groupe progression vraie (Groupe 3)	Différence statistique
	Patients, nombre (%)		p < 0,05
Augmentation de la taille des lésions cibles ≥ 20%	1 (25%)	8 (57%)	p = 0,5765
Nouvelles lésions seules	2 (50%)	0	p = 0,0392
Augmentation de la taille des lésions cibles + nouvelles lésions	1 (25%)	6 (43%)	p = 1,0000

Tableau 3 : Mode de progression de la maladie dans les groupes pseudo-progression et progression vraie.

3.3.3 Effets secondaires des traitements

3.3.3.1 Effets secondaires cliniques

3.3.3.1.1 Toxicité endocrinienne

Parmi notre population, quatre patients traités par pembrolizumab ont présenté une hypothyroïdie (10,8%). Deux patients ont présenté une hypophysite (5,4%). Une insuffisance surrénalienne a été diagnostiquée chez trois patients (8,1%) et un hypogonadisme chez 7 patients (19%).

3.3.3.1.2 Toxicité cutanée

Six patients ont présenté un vitiligo au cours du traitement (16%). Parmi eux, quatre patients étaient répondeurs au traitement (une réponse complète, deux réponses partielles et une

stabilité). Deux patients appartenait au groupe pseudo-progression. Les autres toxicités cutanées étaient essentiellement un prurit chez trois patients (8%) et un rash cutané chez sept patients (19%).

3.3.3.1.3 Autres effets secondaires

Les autres effets secondaires observés étaient une asthénie chez 15 patients (40%), une uvéite aiguë chez un patient (2,7%), un acrosyndrome chez un patient (2,7%), une hépatite chez deux patients (5,4%) et un cas de dermatomyosite (2,7%).

3.3.3.2 Effets secondaires cliniques avec traduction radiologique

3.3.3.2.1 Toxicité digestive

Un patient sur les 37 patients analysés a présenté une complication à type de colite auto-immune sous pembrolizumab, se présentant sous la forme de diarrhées liquidiennes de grade I, sans traduction radiologique.

Un second patient avait présenté une colite auto-immune au cours d'un premier traitement par ipilimumab après la 4^{ème} cure, se traduisant en scanner sous la forme d'un épaissement oedémato-inflammatoire pancolique, sans signe de complication (Figure 13). Le patient avait été amélioré par la corticothérapie orale et un changement de ligne pour un anti-PD1 (nivolumab) avait été décidé en raison de la progression franche de la maladie sur le scanner réalisé à l'occasion de l'épisode de colite. Le patient n'avait pas présenté de récurrence de la symptomatologie digestive au cours du traitement par nivolumab.

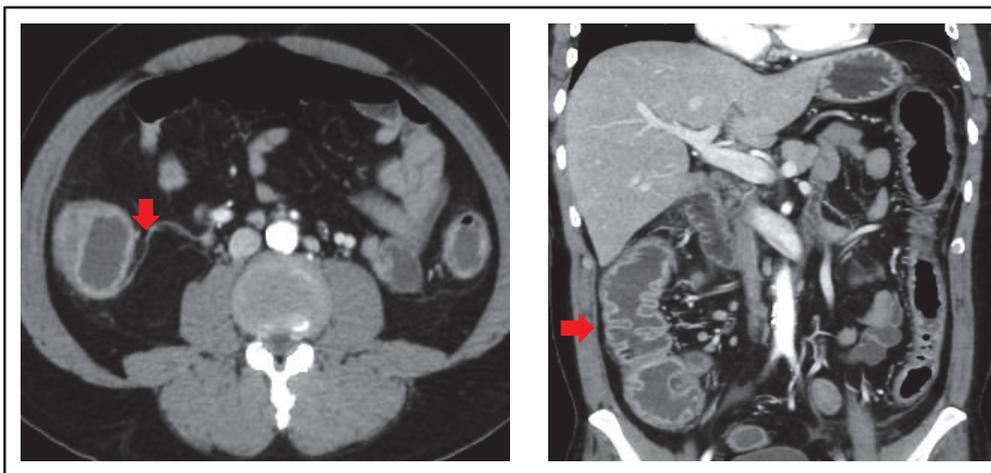


Figure 13 : Scanner abdomino-pelvien avec injection au temps portal chez un patient ayant présenté une colite auto-immune sous ipilimumab. Le scanner retrouve un épaississement oedémato-inflammatoire pan-colique, prédominant sur le colon droit (flèche), sans signe de complication notamment sans argument pour une perforation digestive.

3.3.3.2.2 Toxicité pulmonaire

Chez les 37 patients de notre étude ayant eu un suivi par imagerie au-delà de 12 semaines, deux patients ont présenté un effet secondaire au traitement que nous avons pu observer lors de la surveillance radiologique.

- Cas n°1 : il s'agissait d'un patient de 67 ans, traité par pembrolizumab depuis Février 2016 dans le cadre d'un mélanome métastatique en réponse complète, ayant présenté une pneumopathie d'hypersensibilité après 18 cures (Figure 14). Sur un scanner thoracique réalisé en Février 2017 dans le cadre d'une dyspnée évoluant depuis plusieurs jours, il était mis en évidence l'apparition d'une condensation parenchymateuse avec bonchogramme aérique de la pyramide basale gauche, avec plage d'hyperdensité en verre dépoli périphérique. Devant l'hypothèse d'une origine infectieuse, un traitement par antibiotique avait été débuté pendant une semaine sans amélioration. Le scanner de contrôle précoce montrait une augmentation de la condensation parenchymateuse avec disparition de la plage d'hyperdensité en verre dépoli périphérique. Après avis auprès d'un radiologue spécialisé en imagerie thoracique, l'hypothèse d'une pneumopathie

d'hypersensibilité au pembrolizumab avait été émise, renforcée par la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire composé à 57% de lymphocytes et dépourvu de cellules atypiques. Le traitement par pembrolizumab avait été arrêté avec mise en route d'un traitement par corticothérapie orale. Sur les scanners de contrôle ultérieurs réalisés en avril et mai 2017, on observait une régression puis une disparition complète de la condensation parenchymateuse lobaire inférieure gauche.

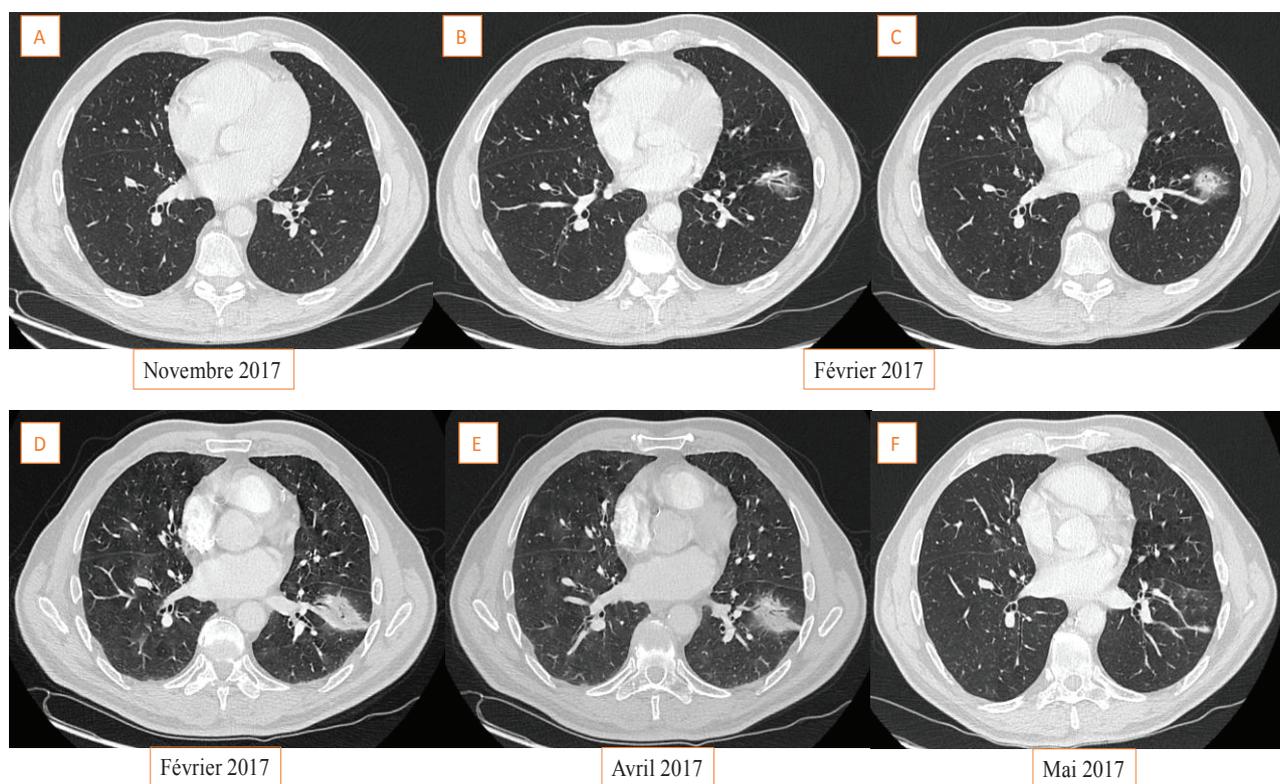


Figure 14 : Scanners thoraciques avec injection en fenêtre parenchymateuse chez un patient âgé de 67 ans suivi pour un mélanome métastatique en réponse complète, ayant présenté une pneumopathie d'hypersensibilité au pembrolizumab. En Février 2017 après 18 cures, dans un contexte de dyspnée d'augmentation rapide, apparition d'une condensation mixte de la pyramide basale gauche (B, C), non visible sur le scanner précédent de Novembre 2017 (A). Modification de la condensation avec régression de la composante d'hyperdensité en verre dépoli sur le scanner thoracique réalisé après antibiothérapie (D). Amélioration de la symptomatologie et des images radiologiques en Avril 2017 (E) suite à l'arrêt du traitement avec régression quasi-complète des images radiologiques sur le scanner thoracique de Mai 2017 (F).

- Cas n°2 : La seconde patiente était âgée de 68 ans, traitée par nivolumab depuis Juillet 2015 dans le cadre d'un mélanome métastatique au niveau pulmonaire, ganglionnaire et hépatique, en réponse partielle (Figure 15). Après la 41^{ème} cure de nivolumab, en Février 2017, soit près d'un an et demi après le début du traitement, apparaissait un nodule pulmonaire lobaire inférieur gauche sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisé dans le cadre de la surveillance. Une décision de traitement ciblé par cyberknife avait été prise, en complément de la poursuite du nivolumab. Un scanner réalisé quelques jours avant le début du traitement en raison de l'apparition d'une toux et d'une dyspnée, retrouvait une plage de condensation en lieu et place de ce nodule, non typique, dont l'origine infectieuse avait été évoquée. Un traitement antibiotique avait été débuté et la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire réalisée, ne retrouvait ni germe ni cellule atypique. Sur un scanner thoracique de contrôle réalisé en Mai 2017, on constatait la disparition de la condensation lobaire inférieure gauche, avec apparition d'une condensation lobaire supérieure gauche. Le tableau radiologique avec plages de condensation parenchymateuses migratrices avait fait évoquer une pneumopathie organisée (PO) sous nivolumab. Une amélioration clinique avait été constatée un mois après l'arrêt du traitement par IT et la mise en route d'une corticothérapie orale.

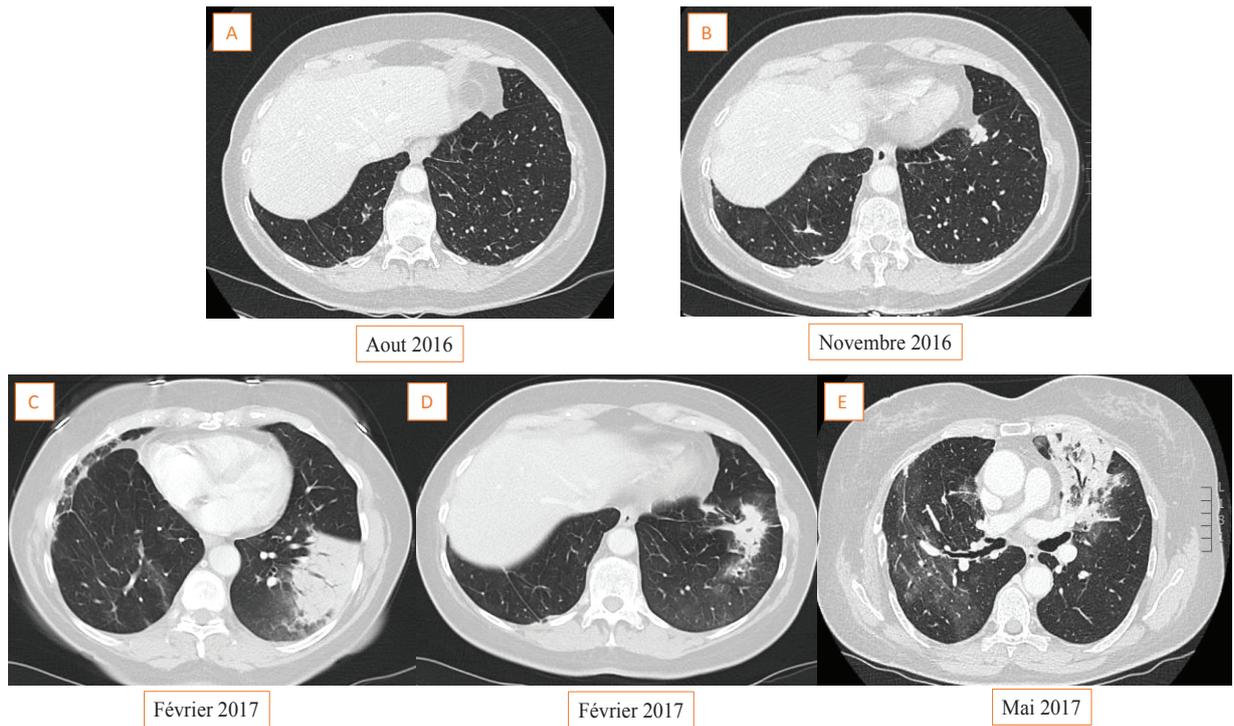


Figure 15 : Scanners thoraciques avec injection en fenêtre parenchymateuse chez une patiente de 68 ans suivie pour un mélanome métastatique en réponse partielle, ayant présenté une pneumopathie organisée sous nivolumab. En Novembre 2016 après 41 cures, apparition d'un nodule pulmonaire lobaire inférieur gauche (B). En Février 2017, sur le scanner de réévaluation avant cyberknife, modification de l'imagerie avec apparition d'une condensation lobaire inférieure gauche en lieu et place de ce nodule (C, D). En Mai 2017, disparition de la condensation lobaire inférieure avec apparition d'un foyer de condensation lobaire supérieur gauche ayant fait évoquer le diagnostic de pneumopathie organisée (E).

4 Discussion

Le traitement et le pronostic des patients atteints de mélanome métastatique se sont radicalement transformés ces dernières années. Deux grandes classes thérapeutiques ont pris place dans l'arsenal thérapeutique : les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Cette dernière, après de très nombreuses années de recherches infructueuses vient d'être enrichie de plusieurs molécules démontrant un bénéfice en termes de survie globale : l'ipilimumab et les anti-PD(L)-1. Avec l'émergence des IT, nous avons observé un changement fondamental dans la prise en charge oncologique des patients présentant certaines tumeurs solides. Le principal problème qui accompagne le développement de tels traitements est de mettre en place des stratégies de recherche permettant de comprendre précisément leurs mécanismes d'action. Les profils de toxicité et de réponse radiologique sont différents de ceux observés avec les agents chimiothérapeutiques habituels et nécessitent un apprentissage de la part des prescripteurs et des radiologues. L'augmentation de l'accessibilité à ces IT impose de connaître leurs caractéristiques propres et de fournir des outils adéquats pour leur évaluation au cours des essais cliniques. Les thérapies ciblées et en particulier les IT ont fait apparaître des modes de réponse différents de ceux classiquement observés au cours des traitements par chimiothérapie. En 2004, suite à la mise en évidence de ces modes de réponse atypiques par près de 200 médecins spécialistes (20), de nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale spécifiques à l'utilisation de ces IT ont vu le jour. A notre connaissance, les critères irRC, publiés pour la première fois en 2009, sont les seuls critères à avoir été directement comparés aux critères RECIST1.1 dans la littérature (21,31). Une publication de 2013 sur les critères irRC unidimensionnels s'est attachée à évaluer la concordance de ces critères avec les critères irRC bidimensionnels, sans les comparer avec les seuls critères d'évaluation actuellement validés, les critères RECIST1.1 (24). Enfin, très récemment, en mars 2017, ont été publiées dans The Lancet Oncology de nouvelles recommandations sur l'utilisation de

critères RECIST modifiés, les critères iRECIST, spécifiques à l'utilisation des IT dans certaines tumeurs solides (29).

Notre étude est originale car c'est la seule étude ayant évalué l'ensemble de ces nouveaux critères d'évaluation tumorale en les comparant aux seuls critères d'évaluation actuellement validés et connus de tous les radiologues : les critères RECIST1.1.

Comme dans les études déjà publiées chez des patients traités par ipilimumab ou par pembrolizumab (21,31), nous avons mis en évidence des modes de réponse nouveaux chez certains patients atteints d'un mélanome métastatique traités par IT. Dans notre étude, quatre patients sur 27 ont présenté une réponse atypique à type de PP précoce, soit près de 15%. Ces chiffres sont un peu supérieurs à ceux de la littérature et pourraient être en partie expliqués par notre faible effectif de patients par rapport aux études antérieures. En comparaison, dans la première étude de Wolchok et al. ayant rapporté des cas de réponses atypiques sur 227 patients traités par ipilimumab, l'incidence des PP était de 10% (31). L'étude de 2016 de la même équipe chez 327 patients traités par pembrolizumab retrouvait un taux de PP de 7% (21). Une étude publiée dans British Journal of Cancer (BJC) en 2016 par une équipe canadienne, réalisée sur 37 patients traités par pembrolizumab dans le cadre de l'essai Keynote 001 retrouvait un taux de PP de 5% (2 patients sur 37) (32).

Nous avons montré que les critères irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST sont équivalents entre eux et permettraient une évaluation plus précise de la réponse tumorale par rapport aux critères RECIST1.1 chez les patients traités par anti-PD1 dans le cadre d'un mélanome métastatique. L'équipe de Hodi en 2016 avait déjà soulevé la supériorité des critères irRC bidimensionnels par rapport aux critères RECIST1.1 pour détecter les réponses atypiques chez ces patients (21). L'étude de Nishino en 2013, retrouvait une bonne concordance entre les critères irRC unidimensionnels et les critères irRC classiques concernant le pourcentage de modification de la charge tumorale, la meilleure réponse globale

et le temps jusqu'à la progression de la maladie (24). Notre étude est la première à avoir comparé ces quatre critères d'évaluation de la réponse tumorale.

Bien que relativement peu fréquents, les modes de réponses atypiques observés ont une implication clinique potentielle importante pour les patients en particulier lorsque l'on observe les différences en terme de survie globale dans les différents groupes en fonction de l'utilisation des critères RECIST1.1 ou des critères d'évaluation spécifiques à l'utilisation des IT. Nous avons mis en évidence, malgré un faible effectif de patients, une survie globale plus longue chez les quatre patients qui avaient une maladie progressive en RECIST1.1 mais non progressive selon les critères d'évaluation spécifiques aux IT, en comparaison des 14 patients qui présentaient une maladie progressive selon tous les critères d'évaluation. Les critères RECIST1.1 auraient donc sous-estimé le bénéfice des anti-PD1 chez près de 11% des patients dans notre étude. Nos résultats sont concordants avec la littérature puisque l'équipe de Hodi avait déjà montré en 2016 que les critères RECIST1.1 pouvaient sous-estimer le bénéfice du Pembrolizumab chez près de 15% des patients avec une survie globale plus longue chez les 84 patients qui avaient une maladie progressive en RECIST1.1 mais non progressive en irRC bidimensionnels en comparaisons aux 117 patients progressifs selon les deux critères (21).

Dans notre étude, 100% des patients du groupe progression vraie ont présenté une augmentation de la taille des lésions cibles, associée ou non à une apparition de nouvelles lésions, contre 50% seulement dans le groupe pseudo-progression. Aucun d'entre eux n'avait présenté de progression en rapport uniquement avec l'apparition de nouvelles lésions et cette différence était statistiquement significative. Ces éléments s'inscrivent dans la continuité de l'étude de Hodi et al. en 2016 qui avait mis en évidence que les patients classés en pseudo-progression avaient une tendance à ne présenter qu'un seul facteur de progression et notamment une apparition de nouvelles lésions (43%), alors que les patients en progression

vraie présentaient plusieurs facteurs de progression avec un taux de nouvelles lésions plus bas (16%) mais une augmentation de la taille des lésions cibles plus fréquente (20% vs 3%) (21).

Les effets secondaires que nous avons mis en évidence sont les mêmes effets indésirables que ceux déjà décrits dans la littérature. Le principal effet secondaire répertorié était l'asthénie chez près de 40% des patients, avec des taux supérieurs à ceux des études déjà publiées (4,7,13). Les autres effets secondaires les plus fréquents étaient les atteintes cutanées avec un vitiligo chez 16% des patients, des rash cutanés chez 19% et des atteintes endocriniennes avec hypothyroïdies dans 10% des cas. Même si les données concernant l'association entre l'apparition de symptômes dysimmunitaires et les réponses cliniques sont encore assez floues et controversées, certaines études publiées ou en cours sembleraient mettre en évidence une possible association entre les vitiligos, qui peuvent survenir au cours du traitement et des taux de réponse tumorale plus élevés (33). Enfin les effets secondaires principaux que nous avons observés au cours du suivi par imagerie étaient deux cas de pneumopathies induites par l'IT et un cas de colite médicamenteuse. Des cas de pneumopathie d'hypersensibilité au pembrolizumab et de pneumopathie organisée sous nivolumab ont été décrits dans la littérature et sont répertoriés sur le site Pneumotox (The Drug-Induced Respiratory Disease Website) (7,9,14). Même si la présentation radiologique est parfois peu spécifique, il apparaît important pour les radiologues de savoir évoquer le diagnostic afin de permettre une prise en charge rapide.

Face aux faiblesses des critères RECIST1.1 se pose alors la question de l'utilisation de ces nouveaux critères d'évaluation spécifiques à l'utilisation des IT. Le principal problème repose sur l'hétérogénéité des critères d'évaluation dans les différentes séries visant à évaluer l'efficacité des IT. En effet, depuis 2009, un nombre d'essais cliniques sans précédent évaluant l'efficacité de ces traitements aussi bien dans le cadre d'un mélanome métastatique que dans d'autres tumeurs solides telles que les tumeurs pulmonaires non à petites cellules,

les tumeurs à cellules rénales et certaines néoplasies vésicales ont été repertoriés sur la base de données ClinicalTrials.gov (2833 essais cliniques en cours en Février 2017), (8,13,21,34–37). Dans chacune de ces séries, le choix de la méthode d'évaluation était laissé à l'appréciation de l'investigateur. Une publication de Victoria Chiou et Mauricio Burotto en 2015 dans Journal Of Clinical Oncology a répertorié l'ensemble des principales études menées entre 2010 et 2015. Parmi les critères de réponse primaires utilisés figuraient à la fois les critères RECIST1.0 et RECIST1.1 (26). Quelques essais utilisaient les critères de réponse spécifiques aux IT en complément des critères RECIST pour aider lors d'une prise de décision clinique dans le cas d'une réponse atypique. Seuls deux essais ont évalué l'efficacité des traitements à la fois selon les critères RECIST1.1 et les critères irRC bidimensionnels (21,35). Enfin, dans la plupart des études (10 sur 14), les critères de réponse liés au système immunitaire n'étaient pas utilisés (26).

Une étude canadienne publiée dans le BJC en 2016 sème encore davantage le trouble : en effet, ses auteurs avaient comparé la réponse tumorale de 567 lésions analysées chez 37 patients et la réponse tumorale globale en fonction des critères RECIST1.1, irRC bidimensionnels et des critères de CHOI et CHOI modifiés (mCHOI), le tout corrélié à la survie globale (32). Les auteurs avaient montré que la réponse lésionnelle variait selon le site : les lésions pulmonaires avaient un taux de réponse complète significativement plus élevé (69 sur 163 soit 42%) par rapport aux autres sites (71 sur 404 soit 18%), mais également que chaque augmentation de la densité des lésions cibles de 20 Unités Hounsfield était associée à une augmentation du risque de décès de 15%. Comme dans notre étude, tous les patients répondeurs selon l'ensemble des critères d'évaluation avaient une survie globale significativement plus élevée. Cette étude ajoute encore à la complexité de l'évaluation de la réponse tumorale chez ces patients en intégrant d'éventuelles modifications de la densité des

lésions sous IT et nous incite encore davantage à développer des critères validés et d'utilisation simple pour les radiologues afin d'être reproductibles.

De plus, la grande variabilité des critères d'évaluation utilisés au cours des essais cliniques pourrait limiter l'interprétation des résultats. Face à la mise en évidence des bénéfices cliniques potentiels de ces nouveaux traitements pour les patients et à l'augmentation de leur utilisation, il devient essentiel de pouvoir définir des critères d'évaluation uniques aussi codifiés que le sont les critères RECIST1.1 pour les tumeurs solides traitées par chimiothérapie cytotoxique. L'exemple simple que nous pouvons utiliser est celui des tests de dépistage. Tout test de dépistage pour être efficace se doit d'être simple, reproductible et valide. Il en est de même pour un critère d'évaluation de la réponse tumorale. Nous avons pu constater au cours de ce travail quelle était la complexité des critères irRC, qui sont d'ailleurs encore actuellement inconnus de la plupart des radiologues. Le nombre très élevé de lésions cibles (jusqu'à 15 lésions cibles), le nombre très élevé de nouvelles lésions mesurables (jusqu'à 15 nouvelles lésions, qui amène le total des lésions à mesurer jusqu'au nombre de 30), associés à des mesures bidimensionnelles, en font des critères fastidieux, chronophages et souvent peu reproductibles. De plus, le développement de l'utilisation de mesures bidimensionnelles a été responsable de la modification des seuils de réponse qui étaient utilisés et connus de tous. Les critères irRC unidimensionnels qui ont été proposés par la suite pour limiter le manque de reproductibilité des critères bidimensionnels, nous paraissent eux aussi peu applicables en pratique quotidienne. La définition que donnent les auteurs de ces nouveaux critères est peu claire et constitue un mélange entre les critères irRC bidimensionnels et les critères RECIST1.1 (24). Aucune directive sur le nombre de lésions cibles ou le nombre de nouvelles lésions mesurables à ajouter à la somme tumorale globale n'est clairement définie.

Dans l'idéal, le suivi chez ces patients sous IT ne devrait être réalisé que dans des centres experts par des radiologues ayant l'habitude de ces nouveaux traitements, une connaissance de l'utilisation des critères d'évaluation spécifiques aux IT et une connaissance des potentielles réponses atypiques observées. Ces dernières sont essentiellement dominées par les PP, qui sont les plus connues et que nous avons analysées dans notre travail. Très récemment, un autre profil de réponse aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 a été mis en évidence : il s'agit d'un phénomène rare, encore très peu connu, qui serait observé chez environ 9% des patients, caractérisé par une progression rapide de la maladie (doublement de la charge tumorale entre 4 à 6 semaines après le début du traitement) appelée « hyperprogressive disease » (HPD) et associé à une évolution très rapidement péjorative de la maladie, en particulier chez des sujets âgés (28,38).

Enfin, le développement de ces traitements nécessite une connaissance des effets secondaires nouveaux relativement fréquents (dysthyroïdie, insuffisance anté-hypophysaire, diabète) que le radiologue peut être amené à rencontrer notamment dans le cas de pneumopathies interstitielles ou de colites auto-immunes. Ces effets indésirables peuvent survenir de manière retardée, comme chez un patient de notre étude ayant présenté une pneumopathie d'hypersensibilité au pembrolizumab à un an de l'initiation du traitement (10,12,14).

L'ensemble de ces constatations nous amène à promouvoir l'utilisation des critères iRECIST. Nous nous sommes rapidement rendus compte au cours de ce travail du problème majeur que représente, comme nous l'avons déjà mentionné, la complexité des critères irRC bidimensionnels. Cette constatation nous a amené à imaginer une méthode d'évaluation beaucoup plus simple, basée sur l'utilisation des critères RECIST1.1, associée à une « tolérance » de la progression radiologique, jusqu'à la confirmation de cette progression sur le scanner de réévaluation précoce, en accord avec les médecins dermatologues. La publication des recommandations sur les critères iRECIST en Mars 2017 dans The Lancet par

le groupe de travail RECIST est en accord avec nos réflexions. Basés sur l'utilisation des critères RECIST1.1, les auteurs ont introduit la notion de « progression non confirmée » de la maladie (ou iUPD), pleinement adaptée aux modes de réponse atypiques ayant été observés précédemment (29). Leur utilisation simple, reproductible et très similaire à celle des critères RECIST1.1, en fait des critères qui pourraient devenir des critères de référence validés. Comme pour la validation des critères RECIST dans les années 2000 ayant nécessité une évaluation de la réponse tumorale chez plus de 4 000 patients sur une durée de 6 ans, des études complémentaires sont nécessaires, en particulier des études prospectives sur de grands effectifs dans le cadre d'essais cliniques, afin d'alimenter une base de données solide et de valider de façon formelle l'utilisation de ces nouveaux critères d'évaluation tumorale (16).

Les principales limites de notre étude sont outre son caractère rétrospectif, le faible effectif de patients analysés qui en limite fortement la puissance et pourrait être responsable du taux de réponses atypiques un peu élevé par rapport à ceux retrouvés dans la littérature, l'hétérogénéité de la population analysée et la subjectivité de la décision de la poursuite du traitement laissée à l'appréciation du clinicien en cas de doute sur une progression de la maladie. De plus, les images scannographiques n'ont été analysées qu'une seule fois au cours de l'étude par un seul et même radiologue, ce qui n'a pas permis de réaliser une étude inter- ou intra-observateur et donc d'évaluer la reproductibilité des critères d'évaluation utilisés.

5 Conclusion

Les critères irRC bidimensionnels, irRC unidimensionnels et iRECIST seraient tous les trois équivalents et permettraient une meilleure approche des modes de réponse tumorale spécifiques à l'utilisation des anti-PD1 chez les patients traités pour un mélanome métastatique en comparaison avec les critères RECIST1.1. En effet, les critères RECIST1.1 auraient sous-estimé le bénéfice des anti-PD1 chez près de 11% des patients dans notre étude.

Les critères iRECIST représentent à nos yeux les critères les plus simples d'utilisation face aux critères irRC uni- et bidimensionnels, qui sont des critères fastidieux et chronophages.

L'association de traitements complémentaires chez les patients sous IT, tels que la radiothérapie ou la chirurgie, ajoute encore à la complexité de l'évaluation de la réponse tumorale. La collaboration entre cliniciens et radiologues est donc primordiale pour améliorer la connaissance de ces nouveaux traitements, de leurs modes de réponse et de leurs toxicités.

Des travaux complémentaires sur de larges effectifs dans le cadre d'essais cliniques semblent nécessaires afin de valider l'utilisation des critères iRECIST dans l'évaluation de la réponse tumorale, en vue de faciliter le développement futur de ces nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses pour améliorer encore la prise en charge des patients.

Références

1. Grange F. Épidémiologie du mélanome cutané: données descriptives en France et en Europe. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. Elsevier; 2005 [cité 2 avr 2017]. p. 975–982. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963805795600>
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252–64.
3. Ribas A, others. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517–2519.
4. Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;2010(363):711–723.
5. Reporting results of cancer treatment - Miller - 2006 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: [http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.unice.fr/doi/10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1%3C207::AID-CNCR2820470134%3E3.0.CO;2-6/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.unice.fr/doi/10.1002/1097-0142(19810101)47:1%3C207::AID-CNCR2820470134%3E3.0.CO;2-6/pdf)
6. Paul Waterhouse, Josef, M., Penninger, Emma Timms, Andrew, Wakeham, Arda, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in Ctlα-4. *Science* [Internet]. 1995 [cité 24 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867483902039>
7. Routier É, Robert C, Mateus C. L’immunothérapie dans le mélanome. *Bull Cancer (Paris)*. 2014;101(2):S13–S24.
8. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. avr 2014;32(10):1020–30.
9. Mateus C, Libenciu C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103(6):S4–S11.
10. Lambert T, Doucet L. Immunothérapie et dysfonctions thyroïdiennes : mise au point sur les connaissances actuelles. *Oncologie*. sept 2016;18(9–10):509–15.
11. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2015;42(4):406–17.
12. Vozy A, Coutzac C. Colite induite par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire : anticorps anti-CTLA-4 et anticorps anti-PD-1/PDL-1. *Oncologie*. sept 2016;18(9–10):501–8.
13. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: [http://sci-hub.cc/10.1016/s1470-2045\(15\)70054-9](http://sci-hub.cc/10.1016/s1470-2045(15)70054-9)
14. Blin E, Marchand-Adam S. Les nouvelles pneumopathies interstitielles liées aux thérapies ciblées et immunothérapies. *Rev Mal Respir Actual*. 2016;8(2):170–172.
15. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. mars 2017;35(7):709–17.
16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2 févr 2000;92(3):205–16.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228–47.

18. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* août 2009;58(8):1297-306.
19. Hodi FS, Butler M, Oble DA, Seiden MV, Haluska FG, Kruse A, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(8):3005–3010.
20. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother.* 2007;30(1):1–15.
21. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 5 janv 2016;34(13):1510-7.
22. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and Intraobserver Variability in Measurement of Non-Small-Cell Carcinoma Lung Lesions: Implications for Assessment of Tumor Response. *J Clin Oncol.* juill 2003;21(13):2574-82.
23. Nishino M, Guo M, Jackman DM, DiPiro PJ, Yap JT, Ho TK, et al. CT Tumor Volume Measurement in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Acad Radiol.* janv 2011;18(1):54-62.
24. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2013;19(14):3936-43.
25. Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. ADAPTATION OF THE IMMUNE RELATED RESPONSE CRITERIA: IRRECIST. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl_4):iv369-iv369.
26. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 11 janv 2015;33(31):3541-3.
27. Le Lay J, Jarraya H, Lebellec L, Penel N. IrRECIST and iRECIST: the devil is in the details. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 5 avr 2017;
28. Ferte C, Marabelle A. iRECIST: A clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era. *Eur J Cancer.* mai 2017;77:165-7.
29. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143–e152.
30. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juillet 2016;17(7):976-83.
31. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/23/7412.long>
32. Khoja L, Kibiro M, Metser U, Gedye C, Hogg D, Butler MO, et al. Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. *Br J Cancer.* 8 nov 2016;115(10):1186-92.
33. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 1 janv 2016;152(1):45.

34. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;2012(366):2455–2465.
35. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):134-44.
36. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol*. juill 2010;28(19):3167-75.
37. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 26 nov 2014;515(7528):563-7.
38. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 [cité 15 août 2017]; Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2017/02/06/1078-0432.CCR-16-1741.abstract>

Abréviations

IT = Immunothérapies

AMM = Autorisation de mise sur le marché

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

irAE = immune related Adverse Events

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

irRC = Immune-Related Response Criteria

PP = Pseudo-progression

CR = Réponse complète

PR = Réponse partielle

PD = Progression

SD = Stabilité

iCPD = iConfirmed Progression Disease

iUPD = iUnconfirmed Progression Disease

HPD = Hyperprogressive Disease

UICC = Union Internationale contre le Cancer

AJCC = American Joint Committee on Cancer

SPD = Somme des plus grands diamètres

PO = Pneumopathie organisée

LBA = Lavage bronchiolo-alvéolaire

SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë

IC = Intervalle de confiance

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

BJC = British Journal of Cancer

Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.