



HAL
open science

Toxicité croisée des immunothérapies dans la prise en charge du mélanome métastatique

Lamia Jelti

► **To cite this version:**

Lamia Jelti. Toxicité croisée des immunothérapies dans la prise en charge du mélanome métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01684035

HAL Id: dumas-01684035

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684035v1>

Submitted on 15 Jan 2018

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

JELTI Lamia

Née le 18 novembre 1989 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2017

**TOXICITE CROISEE DES IMMUNOTHERAPIES DANS LA
PRISE EN CHARGE DU MELANOME METASTATIQUE**

Président du jury et Directeur de thèse

Professeur Pascal JOLY

Membres du jury

Professeur Philippe MUNETTE

Professeur Guillaume SAVOYE

Docteur Anne Bénédicte DUVAL-MODESTE

Docteur Claire BOULARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

| |
|---------------------|
| I - MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-------|---|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHO | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) | HCN | Médecine interne (gériatrie) – Détachement |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHO (<i>sumombre</i>) | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |

| | | |
|--|-----|--|
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>) | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato - Vénérologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |

| | | |
|--|-----|---|
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>) | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |

| | | |
|--|-----|--|
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>) | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>) | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | HB | Service Santé Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------------------------------|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Virologie |

| | | |
|---|-----|-----------------------------------|
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

| | | |
|-----------------------------|-----|-------------------------------|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais – retraite 01/10/2016 |
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEUIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé | Législation pharmaceutique et économie de la |

| | |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie – Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|---------------------------|---------------|
| Mme Sandrine DAHOT | Bactériologie |
|---------------------------|---------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (phar) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| Table des abréviations | 1 |
| Table des figures | 2-3 |
| Table des tableaux | 4 |
| | |
| I. Généralités | 5 |
| A. Le mélanome | 5 |
| 1. Epidémiologie | 5 |
| a) Exposition aux ultraviolets | |
| b) Phototype | |
| c) Génétique | |
| d) Antécédents personnels et familiaux | |
| e) Syndrome des nævus dysplasiques | |
| f) Immunodépression | |
| 2. Facteurs de risque | 6 |
| 3. Diagnostic clinique | 10 |
| 4. Diagnostic histologique | 11 |
| a) Types anatomo-cliniques | |
| b) Facteurs histo-pronostiques | |
| 5. Classification et surveillance | 15 |
| 6. Traitement du mélanome métastatique | 15 |
| a) Thérapies ciblées | |
| b) Immunothérapies | |
| c) Chimiothérapies | |
| B. L'immunothérapie | 19 |
| 1. Rappels immunologiques | 19 |
| 2. Système immunitaire et mélanome | 22 |

| | | |
|------|---|----|
| 3. | Anti-CTLA4 | 24 |
| 4. | Anti-PD1 | 27 |
| 5. | Toxicité..... | 30 |
| 6. | Association anti-CTLA4/anti-PD1 | 35 |
| II. | Situation du sujet | 36 |
| III. | Patients et méthodes | 38 |
| IV. | Résultats | 40 |
| A. | Caractéristiques générales des patients | 40 |
| B. | Séquence thérapeutique anti-CTLA4 puis anti-PD1 | 40 |
| 1. | Ipilimumab | 41 |
| a) | Effets indésirables digestifs | |
| b) | Effets indésirables endocriniens | |
| c) | Effets indésirables hépatiques | |
| d) | Autres effets indésirables | |
| 2. | Anti-PD1 | 45 |
| a) | Effets indésirables pulmonaires | |
| b) | Effets indésirables digestifs | |
| c) | Effets indésirables endocriniens | |
| d) | Effets indésirables hépatiques | |
| e) | Effets indésirables pancréatiques | |
| f) | Autres effets indésirables | |
| 3. | Récapitulatif séquence anti-CTLA4/anti-PD1 : toxicité croisée ? | 51 |
| C. | Séquence thérapeutique anti-PD1 puis anti-CTLA4..... | 52 |
| 1. | Anti-PD1 | 53 |
| a) | Effets indésirables pulmonaires | |
| b) | Effets indésirables digestifs | |
| c) | Effets indésirables endocriniens | |
| d) | Autres effets indésirables | |
| 2. | Ipilimumab | 54 |

| | | |
|-------|--|----|
| | a) Effets indésirables digestifs | |
| | b) Effets indésirables endocriniens | |
| | c) Effets indésirables hépatiques | |
| | d) Autres effets indésirables | |
| | 3. Récapitulatif séquence anti-PD1/anti-CTLA4 : toxicité croisée ? | 55 |
| V. | Discussion | 57 |
| VI. | Conclusion | 66 |
| VII. | Références | 68 |
| VIII. | Annexes | 74 |
| | Annexe 1 : Classification TNM | 74 |
| | Annexe 2 : 7 ^{ème} classification AJCC | 75 |
| | Annexe 3 : Grades de toxicité selon NCI-CTCAE version 4.0..... | 76 |

TABLE DES ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Comitee on Cancer

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

EII : Effet Indésirable Immunologique

IgG : Immunoglobuline G

irAE : immune related Adverse Events

INCa : Institut National du Cancer

LB et LT : Lymphocyte B et lymphocyte T

MAI : Maladies Auto-Immunes

MAP : Mitogen Activated Protein

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD-1 : Programmed cell Death 1

pTNM : pathological Tumor-Node-Metastasis

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : Risque Relatif

SSM : Superficial Spreeding Melanoma

TCR : T Cell Receptor

UV : Ultraviolets

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|-------|
| Figure 1 : méthode ABCDE pour le diagnostic de mélanome (INCa) | 10 |
| Figure 2 : mesure de l'indice de Breslow..... | 13 |
| Figure 3 : niveaux histologiques de Clark..... | 13 |
| Figure 4 : voie de signalisation RAS/MAP kinase et rôle des thérapies ciblées dans le blocage de la cascade d'activation..... | 17 |
| Figure 5 : modes d'action des immunothérapies au niveau de la synapse immunologique entre une CPA et un LT CD4+ | 18 |
| Figure 6 : algorithme décisionnel de prise en charge du mélanome métastatique..... | 19 |
| Figure 7 : synapse immunologique entre une CPA et un LT CD4+ naïf..... | 20 |
| Figure 8 : mécanisme d'inhibition physiologique du LT cytotoxique..... | 21 |
| Figure 9 : immunothérapies dans le mélanome..... | 24 |
| Figure 10 : mode d'action de l'Ipilimumab | 25 |
| Figure 11 : données poolées de survie globale des patients traités par Ipilimumab | 26 |
| Figure 12 : mode d'action des anti-PD1..... | 28 |
| Figure 13 : mécanismes de toxicité auto-immune des immunothérapies | 30 |
| Figure 14 : effets indésirables immunologiques (EII)..... | 31 |
| Figure 15 : délais de survenue des EII sous Ipilimumab..... | 32 |
| Figure 16 : délais de survenue des EII sous anti-PD1 | 32 |
| Figure 17 : érythème et volumineux œdème scrotal douloureux s'étendant à l'anus avec collection indurée et écoulement purulent (gangrène de Fournier)..... | 42 |
| Figure 18 : coupe axiale de scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste : gangrène de Fournier..... | 42 |
| Figure 19 : Coupes sagittales d'IRM cérébrale séquence T1 avant (a) et après injection de Gadolinium (b) : hypophysite | 43-44 |
| Figure 20 : radiographie thoracique de face: syndrome interstitiel prédominant aux bases.... | 46 |
| Figure 21 : vitiligo sous anti-PD1 | 48 |
| Figure 22 : réaction immunologique sur cicatrice d'exérèse d'évolution spontanément favorable en 7 jours | 48 |

Figure 23: coupes axiales de scanner thoracique en fenêtres médiastinale (a et b) et parenchymateuse (c) mettant en évidence des adénomégalies médiastino-hilaires et une atteinte parenchymateuse micronodulaire49-50

Figure 24: multiples checkpoints immunologiques pouvant constituer des cibles thérapeutiques..... 67

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : estimation nationale de l'incidence et de la mortalité du mélanome en France entre 1980 et 2012 | 5 |
| Tableau 2 : classification des phototypes selon l'échelle de Fitzpatrick | 7 |
| Tableau 3 : recommandations de surveillance des mélanomes de stade I à III | 15 |
| Tableau 4 : EII imposant l'arrêt de l'Ipilimumab | 33 |
| Tableau 5 : conduite à tenir en cas d'EII sévère sous anti-PD1 | 34 |
| Tableau 6 : récapitulatif séquence anti-CTLA4/anti-PD1 : toxicité croisée ? | 51 |
| Tableau 7 : récapitulatif séquence anti-PD1/anti-CTLA4 : toxicité croisée ? | 56 |

I. Généralités

A. Le mélanome

1. Epidémiologie

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes. Il représentait 1.6% des cancers dans le monde (total de 232 000 nouveaux cas) en 2012 (1). En France, il se situe au 9^{ème} rang des cancers les plus fréquents : en 2015, il représentait 3,7 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus (2). Il peut apparaître sur une peau saine (70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. Son incidence est en forte augmentation depuis 1980 (hausse de 4,7 % par an entre 1980 et 2012 chez l'homme et de 3,2 % par an chez la femme) avec toutefois un petit ralentissement de cette croissance après 2005 qui pourrait être en partie lié aux effets des campagnes de détection précoce conduisant à un diagnostic de formes in situ et donc à un ralentissement de croissance de l'incidence des formes infiltrantes.

En 2012, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale était estimé à 10,8 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 11,0 pour 100 000 chez la femme en France (**tableau 1**). L'âge médian au diagnostic était de 61 ans et 64 ans, respectivement (3).

| | Sexe | Taux brut | Taux standardisés Europe | Taux standardisés Monde | Nombre de cas |
|------------------|-------|-----------|--------------------------|-------------------------|---------------|
| Incidence | Homme | 17,6 | 14,7 | 10,8 | 5 429 |
| | Femme | 17,5 | 14,2 | 11,0 | 5 747 |
| Mortalité | Homme | 3,1 | 2,4 | 1,7 | 954 |
| | Femme | 2,2 | 1,4 | 1,0 | 718 |

Tableau 1 : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Cas du mélanome (chiffres exprimés pour 100 000 personnes-années)(4)

C'est le plus agressif dans cancers cutanés puisqu'il représente 75% des décès dus à des cancers de la peau et se situe au 15^{ème} rang des décès par cancer (hors hémopathies malignes). Avec 1 672 décès en France en 2012, le taux de mortalité standardisé était alors de 1,7 pour 100 000 hommes et 1,0 pour 100 000 femmes (âge médian au décès de 69 ans et 74 ans respectivement). L'évolution de la mortalité est assez semblable à celle de l'incidence avec un ralentissement de l'augmentation entre 2005 et 2012.

2. Facteurs de risque

a. Exposition aux ultraviolets (UV)

L'exposition au soleil ou aux rayons UV artificiels représente le principal facteur de risque environnemental de mélanome (5). La plus forte incidence du mélanome est en effet observée dans les pays à fort ensoleillement où il touche principalement les sujets à peau claire (comme en Australie (6)). Le rôle cancérigène des UVB (280 à 320 nm) et des UVA (320 à 400 nm) a été mis en évidence par des données expérimentales et épidémiologiques (7). Il existe surtout une corrélation entre une exposition solaire intense et intermittente, en particulier celle responsable de la survenue de coups de soleil dans l'enfance, et la survenue de mélanomes (8). Il existe cependant des exceptions telles que le mélanome de Dubreuilh (influencé par les expositions chroniques) ou le mélanome acro-lentigineux. L'exposition aux UV artificiels (lampes, cabines...) augmente également le risque de mélanome (9). La prévention primaire est donc primordiale et passe par des campagnes d'information et d'éducation de plus en plus nombreuses.

b. Phototype

Le phototype est la pigmentation constitutionnelle génétiquement déterminée. Les individus ayant une peau claire qui ne bronze pas et qui brûle lors des expositions solaires (phototypes I et II de la classification Fitzpatrick, **tableau 2**) sont plus exposés au risque de mélanome que les individus qui bronzent facilement (phototypes IV à VI). En effet, le risque de développer un mélanome est 2.09 fois plus important en cas de phototype I par rapport à un phototype IV (IC 95% 1.67-2.58) (5). La présence de nombreux lentigos solaires permet de repérer cette susceptibilité accrue aux rayons UV.

| phototype | Couleur: - de la peau; - des cheveux. | Réaction au soleil |
|-----------|---|--|
| I | - très claire, tâches de rousseur, - blonds ou roux. | Ne bronze pas, coups de soleil systématiques. |
| II | - très claire, tâches de rousseurs au soleil; - blonds ou châains. | Bronze difficilement, coups de soleil fréquents. |
| III | - claire; - blonds ou châains. | Bronze progressivement, coups de soleil occasionnels. |
| IV | - mate; - châains ou bruns. | Bronze bien, coups de soleil peu fréquents. |
| V | - foncée. | Bronze facilement, coups de soleil rares. |
| VI | - noire. | Jamais de coups de soleil. |

Tableau 2 : classification des phototypes selon l'échelle de Fitzpatrick

c. Génétique

Environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial, défini comme la survenue de 2 cas de mélanomes chez des apparentés au premier degré ou de 3 cas de

mélanomes au sein d'une même famille quel que soit le degré de parenté. Plusieurs gènes sont vraisemblablement incriminés. Parmi eux, le gène CDKN2A (Cyclin Dependante Kinase Inhibitor 2A) situé sur le chromosome 9 qui code la synthèse de la protéine P16 capable de réguler la réplication cellulaire (10). La mutation de ce gène est retrouvée au sein de 39% des familles présentant un mélanome familial (11). Des mutations concernant le gène CDK4 situé sur le chromosome 12 ont également été identifiées. Des recherches sont, par ailleurs, toujours en cours concernant le gène codant pour le récepteur de la mélanocortine 1 (MCR1). Des mutations du gène BRAF (impliqué dans la voie de signalisation de RAS) ont également été décrites au sein des tumeurs mélaniques (12), dont la plus fréquente est la mutation V600E (environ 90%) (13) jouant un rôle clé dans l'orientation de la décision thérapeutique des mélanomes métastatiques. Des recommandations récentes (14) proposent la prescription d'une étude moléculaire des gènes du mélanome dans les contextes cliniques suivants :

- Pour une famille (dans une branche parentale) : au moins 2 cas de mélanomes cutanées invasifs vérifiés histologiquement chez 2 apparentés au premier ou deuxième degré avant 75 ans.
- Pour un individu : au moins 2 mélanomes cutanées invasifs vérifiés histologiquement chez une même personne avant 75 ans.

De plus, selon le gène en cause et les antécédents familiaux, il existe des risques tumoraux associés nécessitant une prise en charge spécifique (cancer du pancréas...).

d. Antécédents personnels et familiaux

L'existence d'un antécédent personnel de mélanome est un facteur de risque de développer un nouveau mélanome. La probabilité de présenter un second mélanome est de

0.99% à 1 an, 2.06% à 5 ans, 3.17% à 10 ans et 5.34% à 20 ans (15). Cela justifie la nécessité d'une surveillance clinique rapprochée des patients concernés.

Le mélanome familial, défini ci-dessus, est un facteur de risque majeur. En effet, le risque relatif (RR) de développer un mélanome chez un patient ayant des antécédents familiaux est de 1.74 (IC 95% 1.41-2.14) (5).

e. Syndrome des naevus dysplasiques (ou atypiques)

Les naevus dysplasiques sont généralement multiples et siègent souvent sur le tronc et dans des localisations habituellement non photo-exposées. Plus grands que les naevus banals (> 6 mm), leurs bords sont irréguliers, mal définis, et leur couleur est inhomogène. On y observe fréquemment un érythème qui s'efface à la vitropression. L'existence de naevus atypiques est corrélée à une augmentation du risque de mélanome (16). En effet, le risque de développer une tumeur maligne pour des sujets ayant des naevus atypiques sans antécédents familiaux de mélanome est multiplié par 80 (17). Il est nécessaire de mettre en place une surveillance clinique régulière car ces naevus représentent un facteur de risque de développer un mélanome sur l'ensemble du tégument et pas seulement à partir des naevus atypiques. C'est pourquoi l'exérèse prophylactique n'est pas recommandée.

Enfin, un nombre élevé de naevus (non dysplasiques) représente également un facteur de risque de développer un mélanome avec un RR de 6.9 lié à un nombre de 100 à 120 naevus (IC 95% 4.63-10.25) (18).

f. Immunodépression

Un taux accru de mélanomes malins a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés de façon acquise ou constitutionnelle (patients greffés (19), chimiothérapies..).

3. Diagnostic clinique

Le pronostic dépendant largement de l'extension de la maladie au moment du diagnostic. La détection et la prise en charge d'un mélanome doivent donc être précoces. L'examen de la peau et des muqueuses accessibles à la vue fait partie de l'examen clinique complet nécessaire. Les signes d'alerte sont notamment l'apparition d'une lésion pigmentée ou la modification d'un nævus jusqu'alors stable. L'orientation du diagnostic clinique repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion le plus souvent pigmentée, à l'aide de **la règle visuelle ABCDE**, illustrée par la **Figure 1**. Sa sensibilité et spécificité sont de 57 à 90% (20).

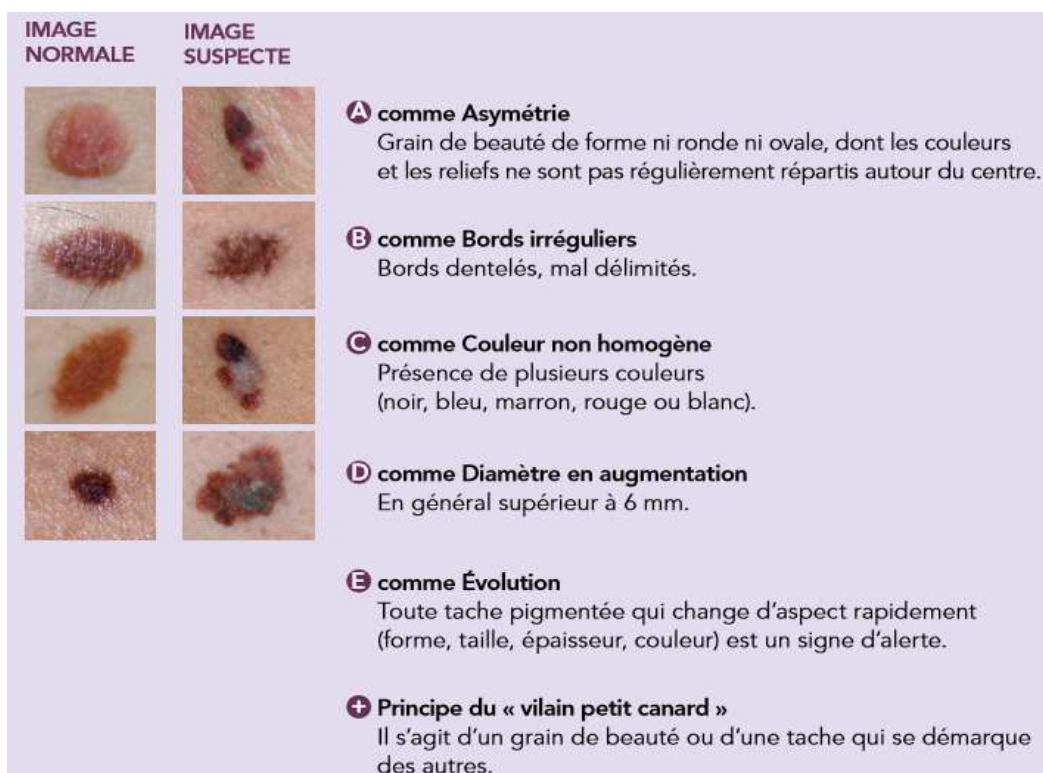


Figure 1 : méthode ABCDE pour le diagnostic de mélanome (INCa)

La prise en compte de tous les nævus du sujet est utile. Chaque sujet a un profil général de ses nævus qui lui est propre. Une lésion atypique est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres nævus du sujet étudié : **le signe « du vilain petit canard »** est une méthode cognitive visuelle consistant en la détection d'un nævus sémiologiquement différent des

autres chez un même individu (21). Un prurit ou un saignement au contact sont également possibles quand la tumeur progresse.

La dermoscopie (ou microscopie de surface ou « microscopie en épiluminescence ») apporte des éléments complémentaires. Cette technique non invasive permet, via des appareils qui combinent un système optique grossissant et l'annulation de l'interface air/couche cornée, l'étude des structures profondes de la peau. La sensibilité de cette méthode pour la détection de mélanomes est de 83 à 95% et sa spécificité de 70 à 83% (22,23). Sa performance dépend beaucoup de l'expérience du manipulateur et nécessite une éducation progressive par une pratique régulière.

Il existe cependant des diagnostics différentiels (carcinome basocellulaire tatoué, kératose séborrhéique, angiome thrombosé..) et seule l'histologie permet de poser avec certitude le diagnostic de mélanome.

4. Diagnostic histologique

Le diagnostic de certitude est établi par **l'examen anatomopathologique**. Il se pratique sur une **biopsie-exérèse** emportant la totalité de la lésion. L'histogenèse des mélanomes suit la théorie biphasique qui postule que leur évolution se fait dans une première phase intra-épidermique « horizontale » (au-dessus de la membrane basale) puis dans une deuxième phase dite « verticale » caractérisée par une invasion profonde du derme (haut risque métastatique).

a. Types anatomo-cliniques

Par ordre de fréquence :

- **Le mélanome superficiel extensif ou SSM (Superficial Spreading Melanoma) :** 60-70% des cas. Le contingent épidermique (témoin de la phase horizontale) est le plus souvent visible latéralement (lésion irrégulière, polychrome mais sans relief) par rapport au contingent invasif (témoin de la phase verticale) assez précoce (apparition d'un nodule). L'aspect clinique est le plus souvent typique et répond aux critères de la règle ABCDE.
- **Le mélanome nodulaire :** 10-20% des cas. Il est caractérisé par une progression d'emblée verticale (phase invasive très précoce), rendant son pronostic sombre. Le contingent épidermique est rarement présent.
- **Le mélanome de Dubreuilh :** 5-10% des cas. La composante épidermique est lentigineuse et la phase invasive rarement présente car tardive. Ce type de mélanome siège le plus souvent sur les zones photo-exposées des sujets âgés (visage essentiellement).
- **Le mélanome acro-lentigineux :** 2-10% des cas. La composante épidermique est lentigineuse et il se situe au niveau d'une peau acrale. Le contingent invasif est assez tardif.
- **Le mélanome muqueux :** 1-5% des cas. Un contingent invasif est souvent présent du fait de son diagnostic difficile et tardif (au stade métastatique).
- **Autres :** plus rares, il s'agit des mélanomes achromique, desmoplastique ou encore sans primitif retrouvé.

b. Facteurs histo-pronostiques

- **Indice de Breslow**

Il s'agit du principal facteur pronostic (24). Il correspond à l'épaisseur maximale du mélanome, mesurée en millimètres à l'oculaire micrométrique, entre les cellules superficielles

de la couche granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde (**Figure 2**). Il peut être sous-estimé en cas d'ulcération ou de régression. La survie est inversement proportionnelle à sa valeur (25): les mélanomes d'indice de Breslow $> 1\text{mm}$ ont un plus mauvais pronostic que les mélanomes d'épaisseur $< 1\text{mm}$ (RR=2.6, IC 95% 1.8-3.8).

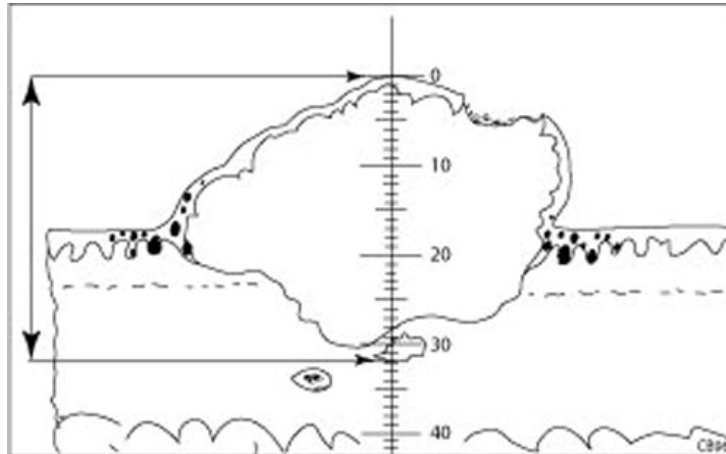


Figure 2 : mesure de l'indice de Breslow

- **Niveau de Clark**

Il correspond à la profondeur d'invasion en termes de barrières anatomiques. Plus il est élevé (de I à V), moins le pronostic vital est bon.

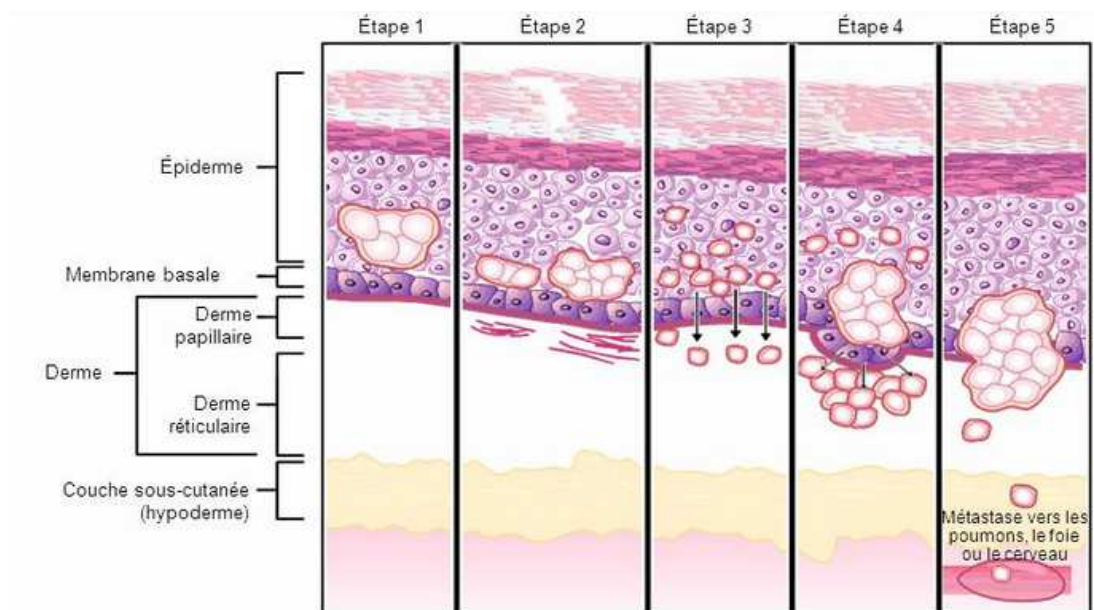


Figure 3 : niveaux histologiques de Clark (26)

- **Ulcération**

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative (27). Elle a pour conséquence une sous-estimation de l'indice de Breslow.

- **Régression**

Ce phénomène se traduit histologiquement par une zone de fibrose avec dépigmentation de la basale épidermique et infiltrat inflammatoire du derme. La régression est un signe de réponse immunologique et peut également faire sous-estimer l'indice de Breslow.

- **Emboles vasculaires et engainements périnerveux**

Ils témoignent du caractère invasif de la tumeur.

- **Index mitotique (IM)**

Il reflète le potentiel prolifératif des cellules tumorales et est exprimé en nombre de mitoses/mm². Plus il est élevé, moins le taux de survie est bon (taux de survie à 10 ans de 93% si IM=0 versus 48% si IM \geq 20/mm²) (28).

- **Ganglion sentinelle**

Il est défini comme le premier ganglion de drainage lymphatique d'une zone de tissu au sein duquel se trouve la tumeur. La technique du ganglion sentinelle permet une stratification précise des mélanomes. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale et est de plus en plus discutée. En conséquence, d'après les dernières recommandations 2016 (29) elle ne peut être considérée comme un standard (dans les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur, elle peut être proposée au malade en le prévenant de l'absence de bénéfice thérapeutique). Si le ganglion sentinelle montre la présence de

métastase(s) de mélanome, le curage ganglionnaire est généralement proposé, même si ses conséquences en termes de contrôle régional de la maladie et de survie globale sont encore discutées. Cela pourrait être, par ailleurs, remis en question par l'avènement des immunothérapies et leur possible utilisation en situation adjuvante.

5. Classification et surveillance

La classification la plus utilisée est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Une nouvelle version de la classification pTNM du mélanome est parue en 2016 (7^{ème} édition, **annexes 1 et 2**). Les recommandations de surveillance dépendent du stade du mélanome dans cette classification (**Tableau 3**)

| | Stade IA-IB | Stade IIA-IIB | Stade IIC-IIIA | Stade IIIB-IIIC |
|--|--|--|--|--|
| Examen clinique | <ul style="list-style-type: none"> • 2 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie | <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie | <ul style="list-style-type: none"> • 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie | <ul style="list-style-type: none"> • 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie |
| Dermoscopie | | | | |
| Echographie ganglionnaire (site de drainage) | | 2 à 4 fois/an, 3 ans | 2 à 4 fois/an, 3 ans | 4 fois/an, 3 ans |
| Scanner TAPC ¹ ou PET Scan | | | en option | 2 fois/an, 3 ans |
| Education autodépistage | | | | |
| Photoprotection | | | | |

Tableau 3: recommandations de surveillance des mélanomes de stade I à III (29)

6. Traitement du mélanome métastatique

Le traitement du mélanome non résecable ou métastatique (stades IIIC/IV) a connu un bouleversement depuis quelques années avec l'émergence de nouvelles molécules ayant montré un bénéfice significatif sur la survie des patients et apportant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. Par ailleurs, de nombreuses techniques se développent actuellement pour le traitement locorégional des sites métastatiques. La prise en charge du

mélanome métastatique est donc en pleine mutation, marquée par des approches thérapeutiques innovantes. La chimiothérapie (classiquement représentée par la dacarbazine), qui était jusqu'alors le traitement de référence, n'est plus recommandée en première intention.

A ce jour, la prise en charge en première ligne de traitement est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients **en fonction de l'existence ou pas d'une mutation BRAF** de la tumeur (environ 50% des patients (30)). Tout patient présentant un mélanome métastatique doit donc bénéficier d'un génotypage (techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine) pour rechercher cette mutation au sein des cellules tumorales afin de poser l'éventuelle indication d'une thérapie ciblée anti-BRAF en 1^{ère} intention. Il n'existe pas à ce jour de molécules ciblant les mutations des gènes RAS ayant une AMM. Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase sont testés dans les mélanomes présentant une mutation de c-KIT (imatinib, molécule princeps, mais aussi dasatinib ou nilotinib) avec peu d'études en vie réelle.

La stratégie thérapeutique est ensuite discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en tenant compte par ailleurs de l'espérance de vie, de l'indice de performance de l'OMS et du nombre de métastases (31).

a. Thérapies ciblées

Pour les patients présentant la mutation V600E du gène BRAF (activant l'enzyme du même nom, sérine-thréonine kinase située en aval de RAS et en amont de MEK sur la voie des MAP kinases, **Figure 4**), le traitement de 1^{ère} intention repose sur une thérapie ciblée **anti-BRAF** représentée par le Vemurafenib (Zelboraf®, AMM en 2012) ou le Dabrafenib (Tafinlar®, AMM en 2014) associée à une molécule **anti-MEK** représentée par le Cobimetinib (Cotellic®, AMM en 2015) ou le Trametinib (Mekinist®, AMM en 2016). L'association de l'anti-MEK est indispensable pour réduire le taux d'échappement.

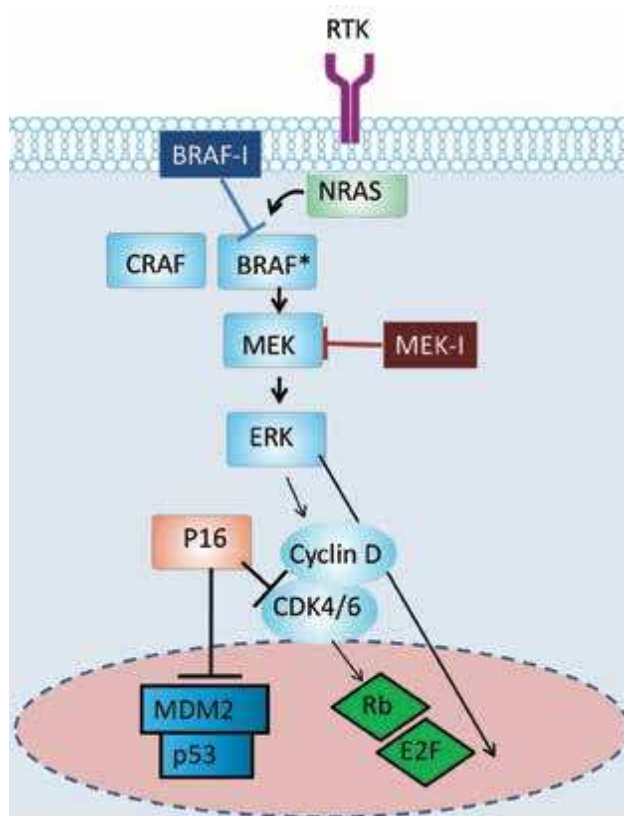


Figure 4 : voie de signalisation RAS/MAP kinase et rôle des thérapies ciblées dans le blocage de la cascade d'activation

b. Immunothérapies

Elles sont représentées par les anticorps monoclonaux **anti-Programmed cell Death 1** (Pembrolizumab/Keytruda® et Nivolumab/Opdivo®) en 1^{ère} intention puis **anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4** (Ipilimumab/Yervoy®) en cas de progression (**Figure 5**). Ces molécules ont l'AMM en monothérapie en 1^{ère} ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), de statut BRAF sauvage (non muté) et en 2^{ème} ligne, après échec des thérapies ciblées, en cas de statut BRAF muté. En mai 2016, la Commission Européenne a approuvé l'association Nivolumab/Ipilimumab dans cette indication, représentant ainsi la première association

approuvée de deux agents immuno-oncologiques dans l'Union Européenne et permettant sa commercialisation.

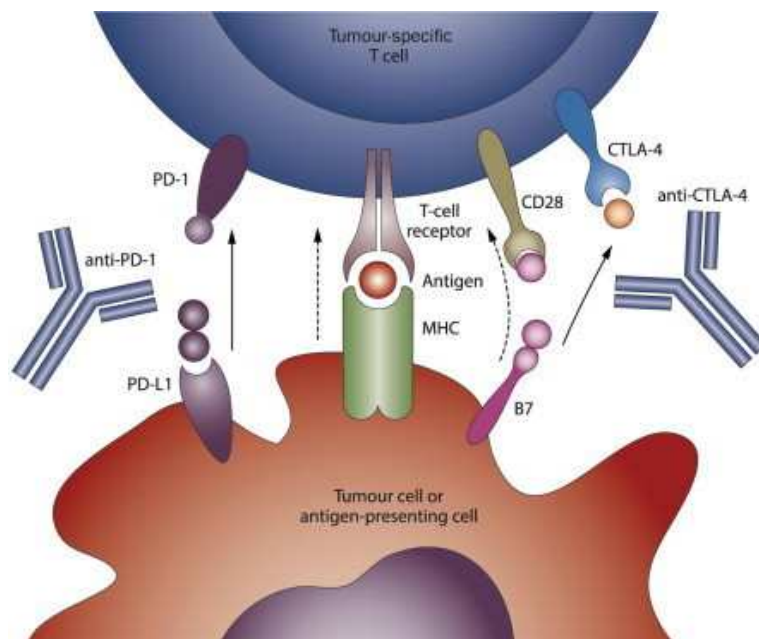


Figure 5 : Modes d'action des immunothérapies au niveau de la synapse immunologique entre une CPA et un LT CD4+

c. Chimiothérapies

La dacarbazine est longtemps restée la chimiothérapie de référence en 1^{ère} ligne. En cas d'échappement à une thérapie ciblée ou à une immunothérapie, aucune chimiothérapie n'a montré à ce jour sa supériorité en termes de survie globale qui, malgré tout, reste faible (médiane de 6 mois) (32).

L'utilisation de la fotemustine sera discutée en cas notamment d'évolutivité cérébrale car elle présente la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique ou en 2^{ème} ligne de chimiothérapie en l'absence d'alternative thérapeutique ayant montré une efficacité supérieure dans cette situation. Les sels de platine, vinblastine, carmustine et lomustine peuvent aussi être employés. Le recours à une monothérapie par témozolomide ou paclitaxel (hors AMM

dans cette indication) peut être discuté dans certaines situations car ces chimiothérapies ont l'intérêt de s'administrer par voie orale en ambulatoire. L'efficacité est similaire à la dacarbazine mais la toxicité supérieure.

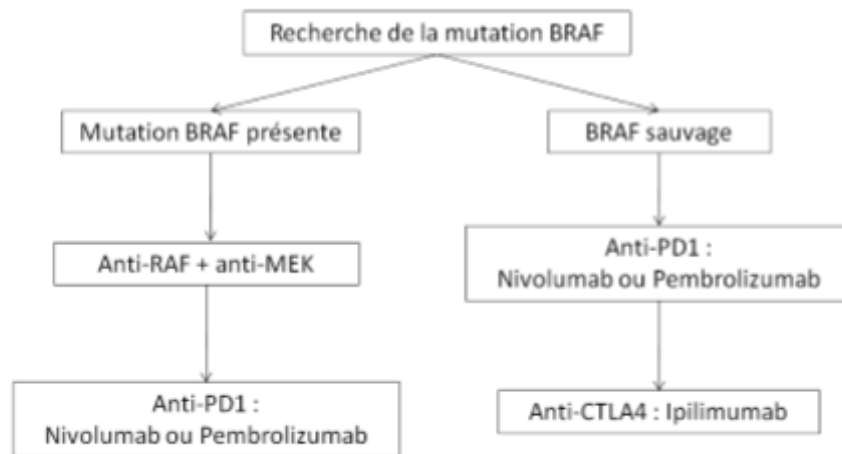


Figure 6 : algorithme décisionnel de prise en charge du mélanome métastatique

B. L'immunothérapie

1. Rappels immunologiques

L'organisme dispose de deux systèmes de défense: l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée (ou naturelle) correspond à une réponse d'action immédiate, non spécifique, à l'agent pathogène. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi et fait appel à des mécanismes humoraux (complément, cytokines...) et cellulaires (cellules phagocytaires, cellules NK « Natural Killer », macrophages...). Son activation constitue la réponse inflammatoire.

L'immunité adaptative (ou acquise) est spécifique de l'antigène et de mise en œuvre plus lente. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T (LB et LT),

respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire. Les LB peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native alors que les LT les reconnaissent sous forme de peptides présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

La zone de contact entre le LT et la CPA secondaire à cette reconnaissance s'appelle la **synapse immunologique (Figure 7)**. L'activation du LT passe alors par deux types de signaux:

- Des signaux de stimulation (ou premier signal): permis par des kinases qui phosphoryleront les motifs ITAM des régions intra-cytoplasmique des chaînes du CD3 associées au TCR (T Cell Receptor).
- Des signaux de co-stimulation (ou deuxième signal): indispensables à une activation totale du lymphocyte, ils sont induits par l'interaction entre le cluster de différenciation **CD28** présent à la surface du LT et le récepteur **B7** (B7.1/CD80 ou B7.2/CD86) présent à la surface de la CPA, ainsi que l'interaction entre le ligand du récepteur CD40 (CD40-L) à la surface du LT et le CD40 à la surface de la CPA.

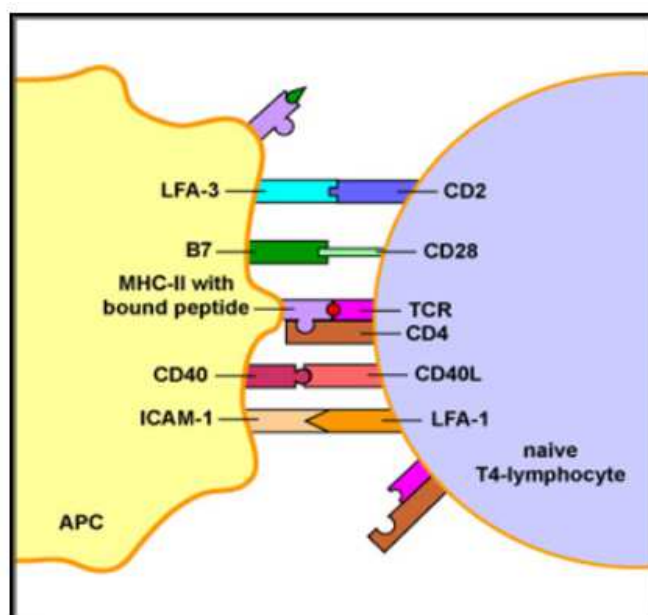


Figure 7 : Synapse immunologique entre une CPA et un LT CD4+ naïf

Pour réguler la réponse immunitaire et éviter une prolifération incontrôlée des lymphocytes, il existe un **mécanisme d'inhibition physiologique (Figure 8)** représenté par l'interaction entre le récepteur B7 et l'antigène 4 des LT cytotoxiques (CTLA4). Ce dernier est en effet un régulateur négatif majeur de l'activation lymphocytaire T lors de la phase activatrice qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires.

Le récepteur PD1 est, quant à lui, un récepteur inhibiteur des LT qui interagit directement avec son ligand (PDL1) exprimé par les cellules des tissus périphériques et par les cellules tumorales, empêchant ainsi l'activité cytotoxique de la cellule T lors de la phase effectrice de la réponse immunitaire. L'expression de PD1 et de PDL1 varie selon les types de tumeurs et est sous le contrôle de cytokines inflammatoires.

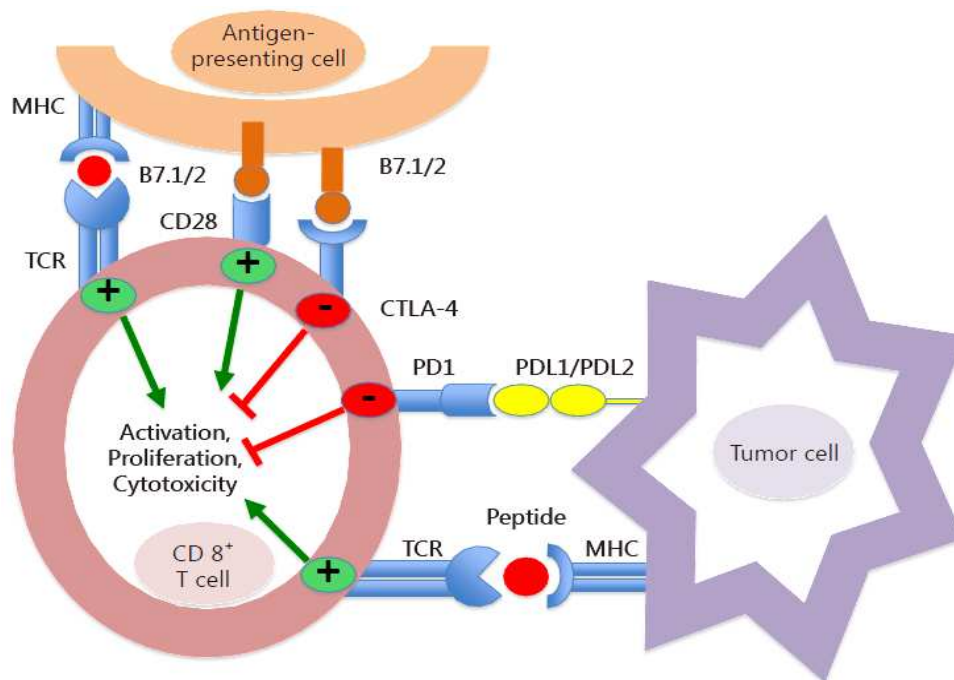


Figure 8 : *Cancer Biol Med*, 2015 (33)

2. Système immunitaire et mélanome

L'étroite relation entre système immunitaire et mélanome s'illustre par diverses pistes telles que le meilleur pronostic des mélanomes associés à une MAI comme le vitiligo (1 à 20% des cas) (34), les cas de mélanomes spontanément régressifs (pouvant expliquer les diagnostics de mélanomes métastatiques sans primitif retrouvé) ou encore l'augmentation d'incidence et d'agressivité (35) des mélanomes en cas d'immunosuppression (comme chez les patients greffés). L'existence de réponses immunitaires anti-tumorales physiologiques dans le mélanome ont permis d'appuyer les recherches sur les immunothérapies. En effet, la tumeur et son environnement sont capables de conduire à l'ignorance, par le système immunitaire, de la tumeur : c'est la tolérance.

Ainsi, l'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur. Elle consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Des travaux de recherche sont toujours en cours dans différents domaines :

- **La vaccination thérapeutique** : son but est de stimuler et de diriger le système immunitaire d'un patient spécifiquement contre les cellules cancéreuses. Différents types de vaccins thérapeutiques sont actuellement en développement ou en cours d'essais cliniques. Ils peuvent être conçus à partir de cellules cancéreuses, de fragments de cellules, d'antigènes ou encore de cellules immunitaires. Une fois injecté, le vaccin permet au système immunitaire de reconnaître les cellules tumorales et stimule la production de cellules immunitaires capables de les détruire.
- **Le transfert adoptif de cellules** : il vise à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales comme anormales. Une première approche, le

transfert adoptif de LT infiltrants (TIL pour Tumeur-Infiltrating Lymphocytes), consiste à prélever des LT d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, sélectionner les plus efficaces, les cultiver en laboratoire, puis les lui réinjecter. Une approche plus récente consiste non plus seulement à les sélectionner mais à les modifier génétiquement. Il s'agit du transfert adoptif de LT génétiquement modifiés, appelés aussi CAR-T.

- **L'interleukine 2 et l'Interféron alpha** peuvent être utilisés avec des cas de réponses tumorales mais au prix d'une toxicité importante.
- **Les anticorps bispécifiques** : ils peuvent se lier à deux cellules différentes, les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires. L'anticorps, en permettant le rapprochement de ces deux types de cellules, facilite ainsi l'élimination des cellules cancéreuses par les LT.
- **Les inhibiteurs de « points de contrôle » (ou « checkpoint blockers »)** : ils consistent à bloquer les freins physiologiques de la réponse immunitaire activés par la tumeur, induisant ainsi une réponse anti-tumorale indirecte (36). Ils représentent une avancée majeure dans le traitement du mélanome métastatique : ce sont les anti-CTLA4 et anti-PD1 (**Figure 9**).

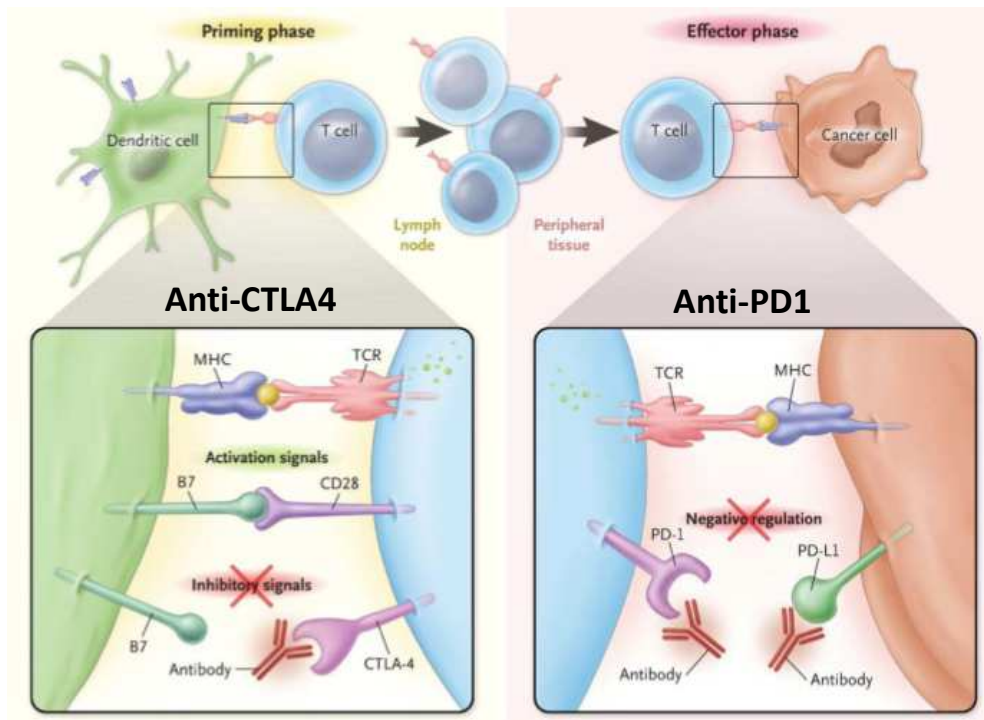


Figure 9 : immunothérapies dans le mélanome

3. Anti-CTLA4

L'antigène 4 des LT cytotoxiques (CTLA4) est une glycoprotéine normalement exprimée à la surface du LT, 24 à 48 heures après la présentation de l'antigène tumoral par la CPA. Elle entre en compétition avec le CD28 dans sa liaison avec B7 à la surface de la CPA. Lorsqu'elle est activée, elle inhibe l'activation du LT (via notamment la stimulation de sécrétion d'Indoleamine Dioxygénase par la CPA), afin de moduler la réponse immunitaire.

Ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui a un mécanisme d'action indirect par blocage de CTLA4 au niveau de la synapse immunologique entre LT et CPA. Son action se fait essentiellement lors de la **phase activatrice** qui a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires et aboutit à une activation non spécifique du système immunitaire (par blocage d'un frein physiologique) avec augmentation du nombre de cellules T effectrices anti-tumorales. Ipilimumab peut également réduire sélectivement les cellules T

régulatrices au niveau du site tumoral, ce qui conduit à une augmentation du ratio LT effecteurs/LT régulateurs.

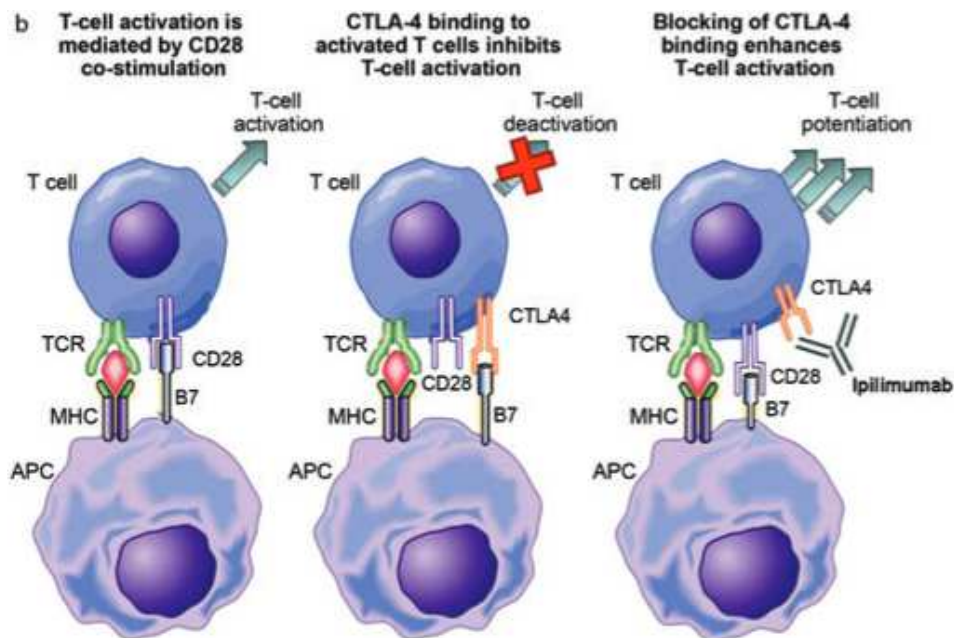


Figure 10 : mode d'action de l'Ipilimumab:

- 1) Activation lymphocytaire par la liaison CMH-peptide–TCR et costimulation par les co-récepteurs CD28 et B7.
- 2) Après stimulation du TCR, le CTLA4 est transporté à la surface cellulaire et se couple avec le récepteur B7 pour inhiber l'activation du lymphocyte T
- 3) Les anticorps anti-CTLA4 bloquent le récepteur CTLA4, permettant l'activation lymphocytaire T.

L'essai de phase III de Hodi *et al.* (37) mené chez 674 patients préalablement traités présentant un mélanome métastatique a été le premier à démontrer un bénéfice de l'Ipilimumab en termes de survie globale avec une **médiane de 10 mois** (IC95% 8-13.8) versus 6 mois pour la glycoprotéine GP100 (vaccin peptidique expérimental), correspondant à un Hazard Ratio de 0.66. Ces données ont été confirmées par un autre essai de phase III comparant l'Ipilimumab à la Dacarbazine chez des patients naïfs (38): le taux de réponse était alors de 15.2% vs 10.3% et d'une durée médiane de 19.3 vs 8.1 mois. L'actualisation des données par Maio *et al.* (39) rapporte des taux de **survie à 5 ans de 18.2%** (IC95% 13.6%-

23.4%) et 8.8% (IC95% 5.7%-12.8%) respectivement. L'étude de la survie globale à partir des données poolées de 12 études regroupant 1861 patients traités par Ipilimumab (40) mettait en évidence une **médiane de survie de 11.4 mois** et un taux de survie globale à 3 ans de 22% suivi d'un plateau de la courbe de survie (**Figure 11**). La réponse était meilleure en 1^{ère} ligne et ne différait pas selon la dose (3 ou 10 mg/kg/3 semaines). Par ailleurs, on note que le bénéfice apparaît tardivement, souvent 4 mois après l'initiation du traitement, avec une possible progression initiale des cibles métastatiques (mais qui peut être liée à une infiltration lymphocytaire péri-et intratumorale) (41).

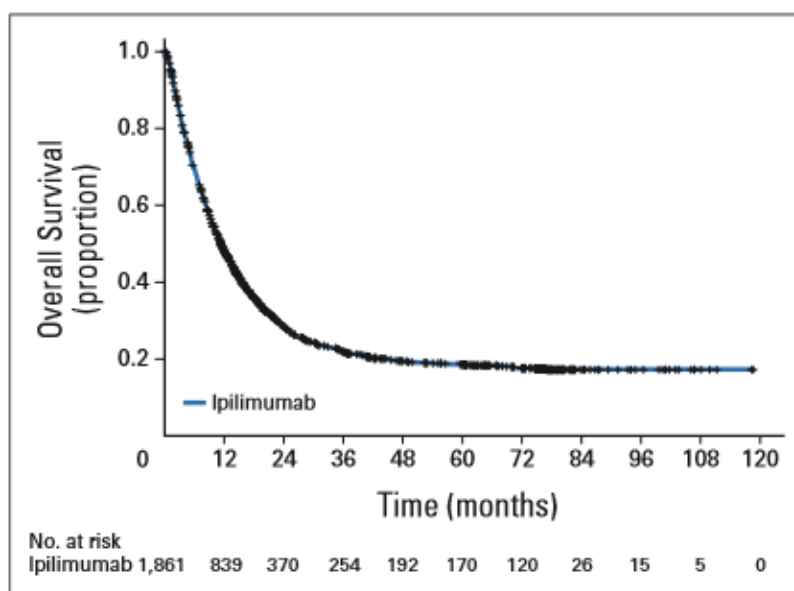


Figure 11 : données poolées de survie globale des patients traités par Ipilimumab (40)

Ipilimumab a obtenu l'AMM en 2011 dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique), en 1^{ère} ligne (extension d'indication en 2013) chez les patients de statut BRAF sauvage, à la posologie de **3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines** pour un total de 4 doses (42).

A l'inverse, l'étude d'Ascierto *et al.* (43) a montré dans un essai de phase 3 une supériorité de la posologie de 10mg/kg par rapport à 3mg/kg sur la survie globale : médiane de 15.7 mois vs

11.5 mois respectivement. Une étude de phase II (44) avait aussi comparé 3 doses (0.3, 3 et 10mg/kg) et les réponses observées, comme la toxicité, étaient dose-dépendantes (EII de grade 3-4 allant de 5% à 18% quand la dose passait de 3 à 10 mg/kg).

La place de l'Ipilimumab (10mg/kg) en traitement adjuvant des mélanomes de stade III après résection complète a également été étudiée (45) avec une augmentation significative du taux de survie globale à 5 ans qui était de 65.4% vs 54.4% pour le placebo et un taux de survie sans récurrence de 40.8% vs 30.3% (46).

Les anti-PD1 ont très rapidement pris la place de l'Ipilimumab en 1^{ère} ligne par des résultats très nettement supérieurs et une meilleure tolérance.

4. Anti-PD1

Alors que l'Ipilimumab fait intervenir la phase initiale d'activation lymphocytaire, la voie PD1 régule les réponses inflammatoires tissulaires liées aux cellules T effectrices qui ont reconnu leur antigène. L'expression de PD1 est augmentée dans les cellules T activées. Les signaux inflammatoires induisent l'expression de son ligand principal PD-L1 (ou CD274) ce qui permet de diminuer l'activation des lymphocytes et donc de limiter les dommages liés à une réponse immunitaire excessive. Les cellules tumorales ont élaboré les mêmes stratégies de survie et ont une expression accrue de ligands PD-L1. Cela concerne également d'autres cellules du micro-environnement tumoral. L'autre ligand de PD1, PD-L2 (ou CD273), a une affinité pour son récepteur plus importante que PD-L1 (de 2 à 6 fois), mais son expression dans le mélanome est mal caractérisée.

Afin d'inhiber cette anergie et de stimuler le système immunitaire, deux stratégies peuvent être développées : le blocage à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-PD1 (**Figure 12**) tels

que le Nivolumab ou le Pembrolizumab (anticorps monoclonaux humains IgG4) ou le blocage du ligand PD-L1 (travaux en cours).

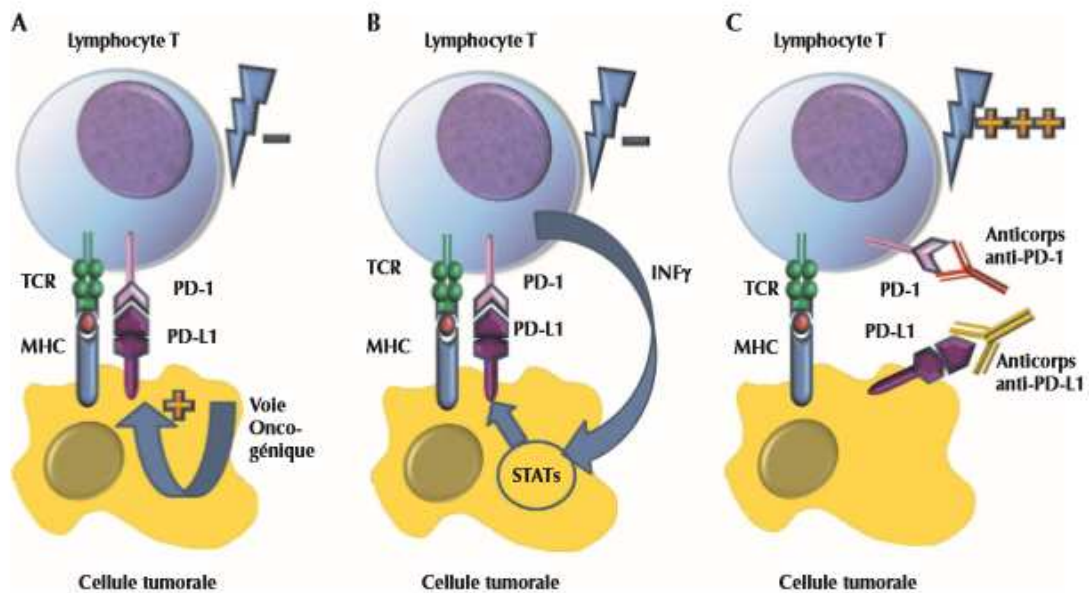


Figure 12 : mode d'action des anti-PD1

- A) *Résistance constitutive au système immunitaire: l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire.*
- B) *Résistance acquise du système immunitaire: l'expression de PD-L1 est induite à la surface de la cellule tumorale par des signaux inflammatoires (INF gamma) produits par la réponse immunitaire antitumorale qui active les facteurs de transcription STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) et empêchent l'activation lymphocytaire.*
- C) *En bloquant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1, les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD1/PD-L1 et permettre l'activation du lymphocyte T*

Des études de phase III ont montré une augmentation de la survie globale avec l'utilisation des anti-PD1 comparés à la Dacarbazine (47) ou à l'Ipilimumab (48). Les anti-PD1 ont une efficacité indépendante du statut mutationnel BRAF et un taux de réponse élevé:

- **Nivolumab** : taux de survie à 1 an de 72.9% vs 42.1% (dacarbazine), survie médiane sans progression de 5.1 mois (vs 2.2 mois) et taux de réponse de 40% vs 13.9%.

- **Pembrolizumab** (toutes les 3 semaines) : taux de survie à 1 an de 68.4% vs 58.2% (Ipilimumab), survie médiane sans progression de 4.1 mois (vs 2.8 mois) et taux de réponse de 33% vs 12%.

Le Nivolumab et le Pembrolizumab ont d'abord été mis à disposition des patients en situation d'échec à l'Ipilimumab dans le cadre d'ATU nominatives et de cohorte puis ont obtenu **l'AMM en 2015** en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) **en 1^{ère} ligne (avant l'Ipilimumab)** chez les patients de statut BRAF sauvage, à la posologie de 3 mg/kg/2 semaines (Nivolumab) et 2mg/kg/3 semaines (Pembrolizumab) en perfusion intraveineuse, à poursuivre jusqu'à progression tumorale ou toxicité inacceptable.

Leur place en alternative aux thérapies ciblées chez les patients BRAF mutés est débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne (49). Les recommandations du collège de la HAS place les anti-PD1 en 1^{ère} ligne de traitement **quel que soit le statut mutationnel vis-à-vis de BRAF** (50).

Les résultats présentés par le Pr C.Robert au congrès 2017 de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) confirment l'efficacité à long terme de l'immunothérapie anti-PD1 chez les patients, même après l'arrêt du traitement. On dispose effectivement d'un recul médian de près de 3 ans pour les 834 patients inclus dans KEYNOTE-006 (48) : la moitié de ceux qui ont bénéficié du Pembrolizumab sont encore en vie contre seulement 39 % de ceux traités avec l'Ipilimumab, 31 % des premiers n'ont pas vu leur maladie progresser contre 14 % des seconds.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de données comparant les anti-PD1 entre eux. Aucun élément ne permet de privilégier le Nivolumab ou le Pembrolizumab dans les indications usuelles.

5. Toxicité

Comme on peut s'y attendre étant donné le mécanisme d'action de ces anticorps, les effets secondaires sont différents de ceux des chimiothérapies cytotoxiques classiques. Ils sont d'ordre immunologique : les **immune related Adverse Events (irAE)**.

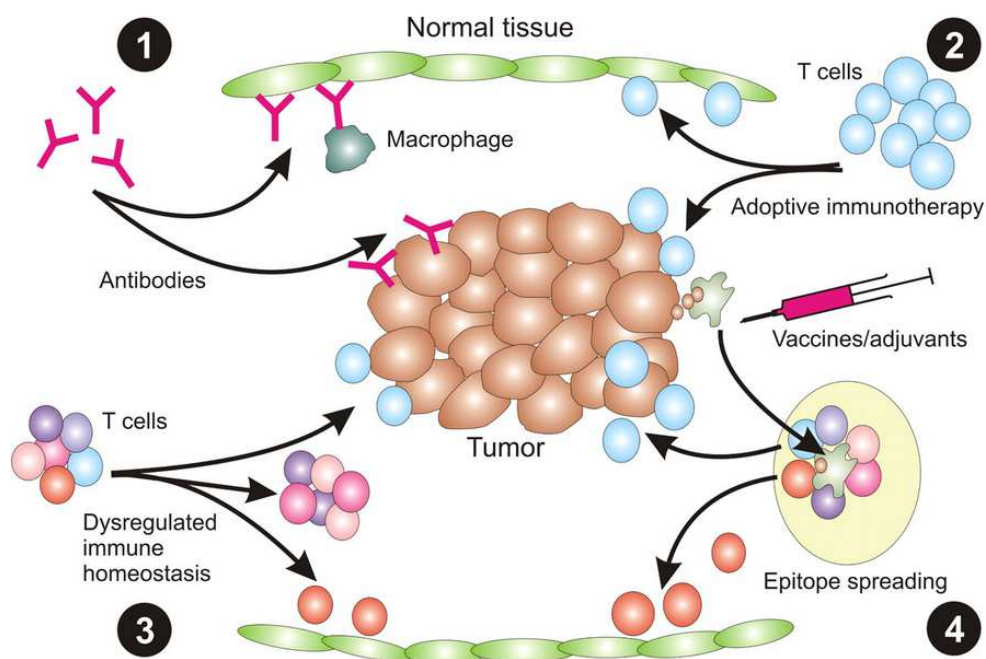


Figure 13 : *mécanismes de toxicité auto-immune des immunothérapies (51)*
(1) The delivery of exogenous antibody specific for TAA(Tumor Associated Antigens) expressed on both tumor and normal tissue can result in damage to normal tissue mediated by complement or ADCC mediated by innate immune cells, such as macrophages. (2) Similarly, transfer of TAA-specific T cells can lead to destruction of normal tissue if the TAA is also expressed on cells of normal tissue. (3) Alternate ways of inducing immune reactivity toward normal tissue include dysregulation of normal immune homeostasis using anti-CTLA-4 and anti-PD1, resulting in expansion of self-reactive T cells. (4) It is also possible that induction of immunity to tumor cells could lead to epitope spreading whereby T cells reactive with self-antigens are generated.

Les principales cibles des anti-CTLA4 et anti-PD1 sont le tube digestif, l'axe hypothalamo-hypophysaire, la peau, le foie ou encore le poumon. L'ensemble des appareils pouvant être impliqués dans ces toxicités immuno-médiées sont représentés par la **Figure 14**.

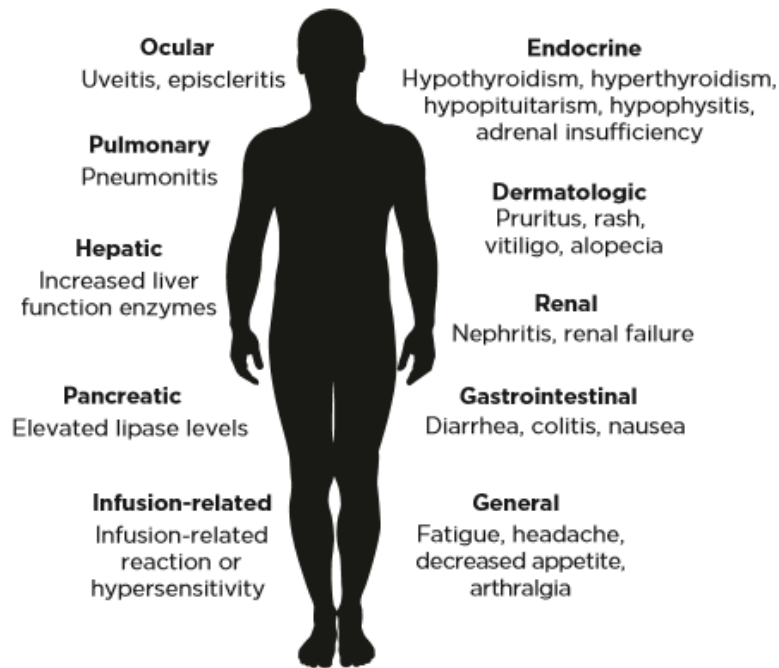


Figure 14 : Effets indésirables immunologiques

Les EII les plus fréquents (52) sous Ipilimumab sont cutanés (40%, représentés par un prurit, rash maculo-papuleux ou vitiligo), digestifs (diarrhées et colites chez 25 à 50% des patients), hépatiques (hépatites auto-immunes dans 3 à 9% des cas) et endocrininiens (1 à 8% d'hypophysites, thyroïdites).

Sous anti-PD1, les plus fréquents sont : asthénie/anorexie (16-35%), colites et pancréatites (20%), dysthyroïdies et hypophysites (9%), rash cutanés (10%) et pneumopathies interstitielles et néphrites (3%).

Leur délai de survenue est variable, comme illustré par la **Figure 15** pour l'Ipilimumab (53) et la **Figure 16** pour les anti-PD1 mais la majorité des EII surviennent dans les 4 premiers mois après le début du traitement (52).

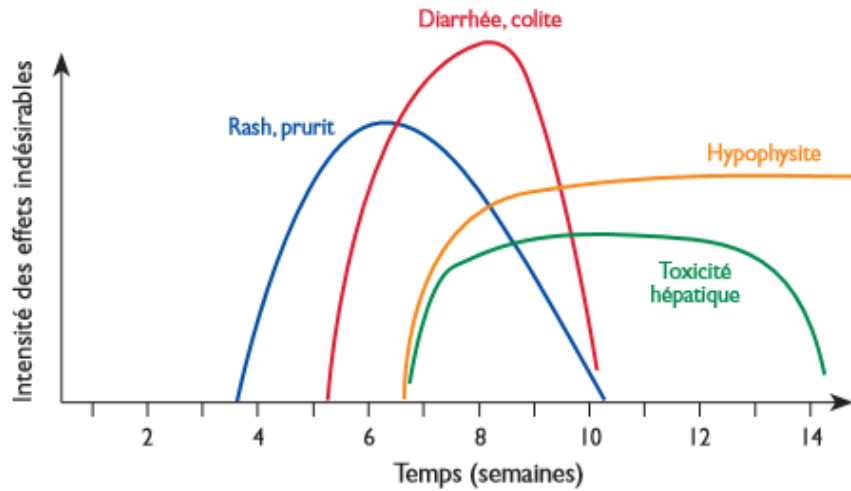


Figure 15

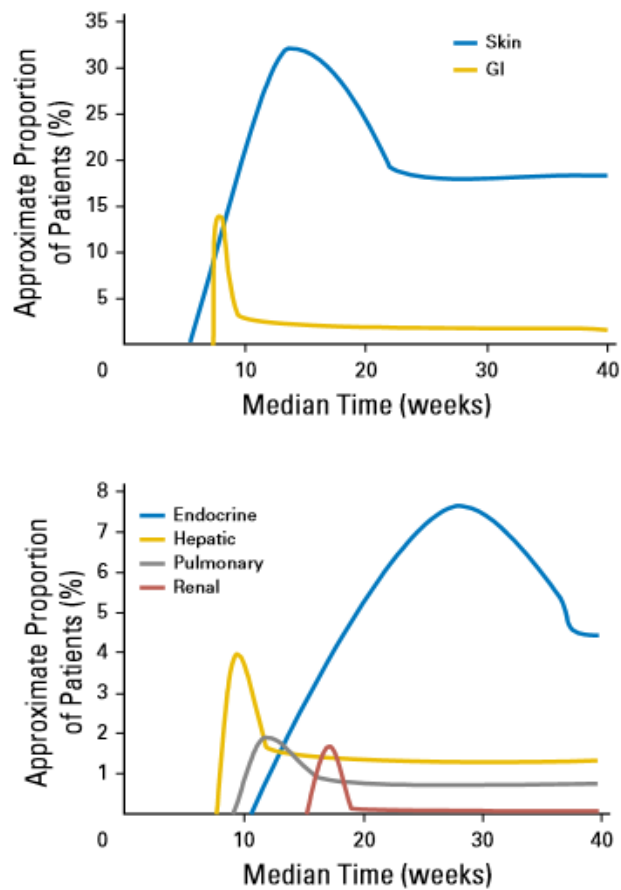


Figure 16

Le degré de gravité est évalué (de 0 à 5) par la classification National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverses Events (NCI-CTCAE) Version 3.0 puis 4.0 (Annexe 3). Les effets indésirables immunologiques (EII) sévères (grade ≥ 3) imposent une

suspension ou un arrêt définitif du traitement (**Tableaux 4 et 5**). La prise en charge de ces EII est spécifique pour chaque toxicité, avec recours à des avis spécialisés si nécessaire, et repose essentiellement sur un traitement symptomatique en cas de toxicité légère à modérée (grade 1-2) ou sur une corticothérapie systémique (orale ou IV) en cas de toxicité modérée à sévère (grade 2 à 4). Dans certains cas, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est à envisager (anti-TNF par exemple). L'information et la sensibilisation des patients à ces risques est un élément important de la prise en charge.

| Tableau 1A Quand arrêter définitivement YERVOY | |
|---|---|
| Arrêter définitivement YERVOY chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à forte dose si leur origine immunologique est avérée ou supposée (voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées). | |
| Effets indésirables sévères ou menaçant le pronostic vital | Grade selon le NCI-CTCAE v3^a |
| Gastro-intestinal: Symptômes sévères (douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale) | ▪ Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4 |
| Hépatique: Elévation très importante des ASAT, des ALAT, ou de la bilirubine totale ou symptômes d'hépatotoxicité | ▪ ASAT ou ALAT > 8 x LSN ou Bilirubine totale > 5 x LSN |
| Cutané: Rash menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale | ▪ Rash de grade 4 ou prurit de grade 3 |
| Neurologique: Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice | ▪ Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4 |
| Autres systèmes d'organes^b: (par exemple : néphrite, pneumopathie inflammatoire, pancréatite, myocardite non-infectieuse) | ▪ réactions d'origine immunologique de grade ≥ 3 ^c ▪ affection oculaire d'origine immunologique de grade ≥ 2 ne répondant PAS à un traitement immunosuppresseur topique |

^a Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Tout autre effet indésirable d'origine immunologique avérée ou supposée doit être gradé selon le CTCAE. La décision d'arrêter le traitement par YERVOY doit être basée sur la gravité de l'effet.

^c Les patients présentant une endocrinopathie sévère (Grade 3 ou 4) contrôlée par un traitement hormonal substitutif peuvent poursuivre leur traitement.

Tableau 4 : EII imposant l'arrêt de l'Ipilimumab

| Effets indésirables d'origine immunologique | Sévérité | Modification de traitement |
|---|--|--|
| Pneumopathie inflammatoire | Pneumopathie inflammatoire de Grade 2 | Suspension* |
| | Pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, ou récurrente de Grade 2 | Arrêt définitif |
| Colite | Colite de Grade 2 ou 3 | Suspension* |
| | Colite de Grade 4 | Arrêt définitif |
| Néphrite | Néphrite de Grade 2 avec créatinine > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) | Suspension* |
| | Néphrite de Grade ≥ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN | Arrêt définitif |
| Endocrinopathies | Hypophysite symptomatique Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3 | Suspension* Pour les patients présentant une endocrinopathie de Grade 3 ou 4 qui s'est améliorée jusqu'au Grade 2 ou inférieur et est contrôlée par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement. |
| Hépatite | Hépatite avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN (Grade 2) | Suspension* |
| | Hépatite avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN (Grade ≥ 3) | Arrêt définitif |
| | En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50 % pendant ≥ 1 semaine | Arrêt définitif |
| Réactions liées à la perfusion | Réactions liées à la perfusion de Grade 3 ou 4 | Arrêt définitif |

Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

* jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1.

Tableau 5 : conduite à tenir en cas d'EII sévère sous anti-PD1

Les anti-PD1 montrent des réponses plus rapides, fréquentes et spécifiques par rapport à l'Ipilimumab ainsi qu'une plus faible toxicité immunologique : 10.1% d'EII de grade 3-5 pour le Pembrolizumab vs 19.9% pour l'Ipilimumab (48) et 16.3% pour le Nivolumab vs 27.3% pour l'Ipilimumab dans une autre étude (54).

6. Association anti-CTLA4/anti-PD1

L'efficacité de l'association Nivolumab et Ipilimumab a été décrite dans l'étude de phase 3 CHECKMATE 067 (54). Le taux de réponse était de 57.6% (vs 43.7% pour le Nivolumab seul et 19% pour l'Ipilimumab seul) avec une survie sans progression médiane de 11.5 mois (vs 6.9 et 2.9 mois respectivement). Ces résultats sont à pondérer par un pourcentage élevé d'effets indésirables de la combinaison : **55% de toxicité de grade 3-4** et 36.4% de malades traités ayant interrompu leur traitement. Néanmoins il existe une réponse qui se poursuit chez ces malades ayant eu une toxicité de grade 3-4 malgré l'arrêt du traitement. Cette efficacité est également rapportée dans l'étude CHECKMATE 069 avec un taux de survie à 2 ans de 63.8% pour l'association Nivolumab+Ipilimumab contre 53.6% pour l'Ipilimumab seul (55).

Récemment (avril 2017), la commission de la transparence de la HAS a émis un avis favorable (56) à la combinaison du Nivolumab et de l'Ipilimumab, considérée comme une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté et qui ne présentent pas de métastase cérébrale active (dose recommandée de 1 mg/kg de Nivolumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'Ipilimumab, suivi par le Nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines).

Bien que soient établies l'efficacité et la tolérance d'un traitement par anti-PD1 en seconde ligne après un traitement par Ipilimumab (57,58), moins de données sont actuellement disponibles sur la tolérance de la séquence inverse (anti-PD1 puis Ipilimumab), séquence qui est actuellement la plus utilisée.

Notamment, la question d'une éventuelle récurrence d'un EII sévère présenté par un patient sous une 1^{ère} ligne d'immunothérapie se pose lorsque ce patient est traité par la seconde ligne.

II. Situation du sujet

Le mélanome, considéré jusqu'à il y a peu comme un des cancers les plus réfractaires à tout traitement au stade métastatique, apparaît donc depuis quelques années comme celui pour lequel les avancées thérapeutiques sont les plus significatives.

Jusqu'en 2011, les patients présentant un mélanome métastatique étaient traités par chimiothérapie, avec une efficacité médiocre (taux de survie à 5 ans inférieur à 10% et médiane de 6 mois) (32).

Les immunothérapies, d'abord représentées par l'Ipilimumab puis par les anti-PD1 constituent une révolution thérapeutique chez ces patients (59). Leur bénéfice majeur en termes de survie peut s'obtenir au prix d'effets secondaires d'un nouvel ordre, selon un mécanisme auto-immun. Cette potentialisation immunitaire n'est, en effet, pas spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales et génère également des réactions auto-immunitaires dirigées contre les tissus sains. La gestion de ces effets indésirables diffère de celle des toxicités habituellement observées sous chimiothérapie classique et la question de leur récurrence, notamment pour les toxicités sévères, se pose dès lors qu'un schéma thérapeutique séquentiel est observé.

Par ailleurs, les patients présentant des antécédents de maladies auto-immunes n'étaient pas inclus dans les essais cliniques, ce qui conduit à un manque de données à ce sujet. Des cas cliniques rapportent une bonne tolérance de l'Ipilimumab chez ces patients (60). Menzies *et al.* (61) ont inclus dans une étude rétrospective 52 patients aux antécédents de maladie auto-immune, traités par anti-PD1 : 38% ont présenté une poussée de leur maladie auto-immune sous traitement et 29% ont développé d'autres EII.

De même, les essais évaluant les anti-PD1 concernaient des sujets naïfs et excluaient les patients ayant présenté une toxicité sévère sous Ipilimumab (c'est à dire nécessitant une corticothérapie systémique et/ou un traitement immunosuppresseur) (57,62).

L'objectif de notre étude était d'évaluer la toxicité immunologique croisée des anti-PD1 et de l'Ipilimumab dans la prise en charge du mélanome métastatique c'est-à-dire d'étudier le risque de récurrence d'un EII sévère déclaré à la reprise d'une seconde ligne d'immunothérapie.

III. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique conduite au sein des services de Dermatologie des Centres Hospitaliers Universitaires de Rouen, Amiens et Caen avec inclusion des patients traités entre le 1^{er} janvier 2011 et 1^{er} mai 2017.

Les patients inclus avaient les caractéristiques suivantes :

- Patients âgés de 18 ans ou plus.
- Patients présentant un diagnostic, confirmé histologiquement, de mélanome non résecable ou métastatique (de stade III ou IV d'après la classification AJCC), quel que soit le statut mutationnel BRAF, ne se prêtant pas à un traitement local.
- Patients traités de façon séquentielle (non obligatoirement consécutive) par anti-CTLA4 et anti-PD1.

L'objectif principal était d'étudier la toxicité immunologique croisée des 2 types d'immunothérapie chez un même patient, c'est à dire le risque de récurrence d'un EII sévère sous la seconde ligne d'immunothérapie lorsque cet EII a été observé sous la 1^{ère} ligne.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques cliniques et histologiques des patients, de comparer le profil de tolérance des 2 immunothérapies (entre elles et à la littérature) et d'étudier l'évolution des patients ayant présenté un EII sévère suivant le traitement administré (corticothérapie, autres immunosuppresseurs) et délai de récurrence éventuelle.

Les dossiers médicaux de l'ensemble des patients éligibles sur la période d'étude étaient consultés sur place au sein des services concernés. La liste des patients était obtenue par le

biais du système informatique du service et du logiciel de prescription de la pharmacie hospitalière afin d'être le plus exhaustif possible.

L'imputabilité (intrinsèque = critères chronologiques et sémiologiques, et extrinsèque = revue de la littérature) de l'immunothérapie dans les EII observés était confirmée par signalement au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Les patients étaient séparés en 2 groupes lors de l'analyse, selon le schéma thérapeutique reçu :

- Patients traités par **anti-CTLA4 puis par anti-PD1**
- Patients traités par **anti-PD1 puis par anti-CTLA4**

Les variables quantitatives sont exprimées en nombre, moyenne \pm écart-type, médiane et extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

IV. Résultats

A. Caractéristiques générales des patients

Un total de **76 patients** ont été inclus (39 hommes, 37 femmes). L'âge médian au diagnostic était de 62.2 ans (extrêmes : 26-84 ans). La durée minimale de suivi était de 8 mois.

L'immunothérapie représentait la première ligne de traitement pour 46 patients (60.5%) et la seconde ligne pour 20 patients (26.3%) avec un statut BRAF non muté chez 62 patients (81.6%).

Soixante-trois patients (**82.9%**) dont 33 hommes et 30 femmes ont présenté au moins un effet indésirable, tous grades de sévérité confondus. Trente-quatre patients (**44.7%**) dont 18 hommes et 16 femmes, d'âge médian 63 ans, ont présenté au moins un EII sévère (de grade ≥ 3 selon la classification NCI-CTCAE version 4.0) et **un arrêt définitif du traitement a eu lieu chez 31.6 %** des patients (soit 24 patients). Parmi eux, l'interruption des 2 immunothérapies (anti-CTLA4 et anti-PD1) secondaire à un EII sévère a été nécessaire chez 2 patients : il ne s'agissait alors **pas d'une récurrence** de l'EII présenté sous la précédente ligne d'immunothérapie mais de la survenue d'effets indésirables de nature différente.

Il n'y a pas eu de recours à un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie systémique pour la prise en charge de ces EII.

B. Séquence thérapeutique anti-CTLA4 puis anti-PD1

Cinquante-huit patients (30 hommes, 28 femmes) ont reçu une première ligne d'immunothérapie par Ipilimumab puis secondairement par anti-PD1 (Nivolumab pour 17

patients ou Pembrolizumab pour 41 patients). Il s'agissait de mélanomes SSM (n=18), nodulaires (n=17), acrolentigineux (n= 8), muqueux (n=5), spitzoïde (n=1), unguéal (n=2) et inclassable (n=1). Le primitif n'était pas retrouvé chez 6 patients et 85% étaient de statut BRAF sauvage.

1. Ipilimumab

L'Ipilimumab représentait la 1^{ère} ligne de traitement chez un peu plus de la moitié des patients (n=31, 53%). Un total de 81% des patients ont reçu un schéma thérapeutique complet de 4 perfusions à 3 mg/kg espacées de 3 semaines. Un EII a été observé chez 25 patients (60%), **sévère chez 14 d'entre eux (11 de grade 3 et 3 de grade 4) soit 24% des patients traités**. L'arrêt de l'Ipilimumab secondaire à un EII (grade 3-4) a été observé chez 10 patients (17%). Il n'y a pas eu de décès lié à un effet secondaire de l'immunothérapie.

a. Effets indésirables digestifs

Douze patients ont présenté une diarrhée (21%) dont 5 en lien avec une colite avérée (confirmation endoscopique dans 4 cas et scannographique pour 1 patient) après un délai moyen de 3.8 semaines par rapport à la première perfusion d'Ipilimumab. Les colites de grade 3 (n=2) et 4 (n=2) ont conduit à un arrêt définitif du traitement chez 4 patients, traités par corticothérapie systémique (dont 2 par voie intra-veineuse). Des complications secondaires ont été observées, à type d'anémie transfusée ou d'abcès abdominaux. Aucun des patients ne présentait de métastases digestives. La colite d'un patient s'est notamment compliquée d'une gangrène de Fournier (**Figures 17 et 18**).



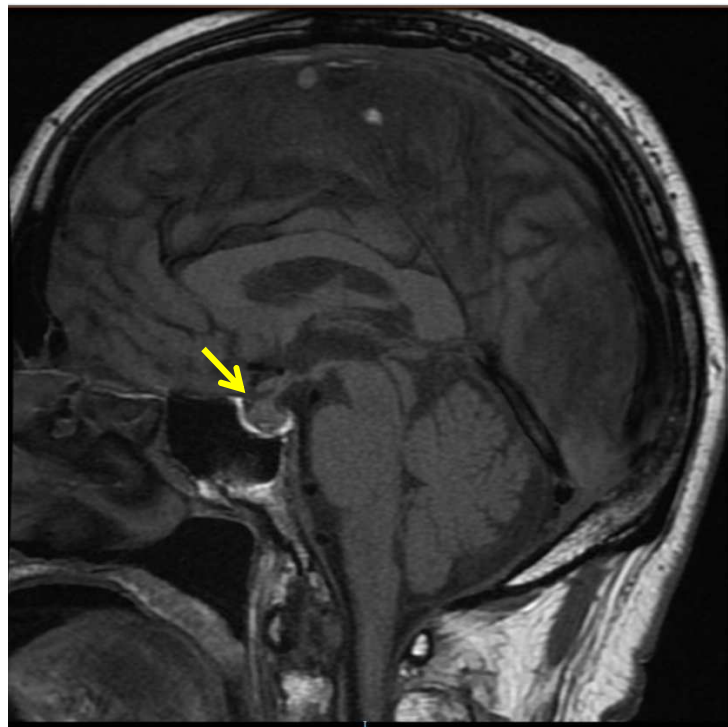
Figure 17 : Erythème et volumineux œdème scrotal douloureux s'étendant à l'anus avec collection indurée et écoulement purulent



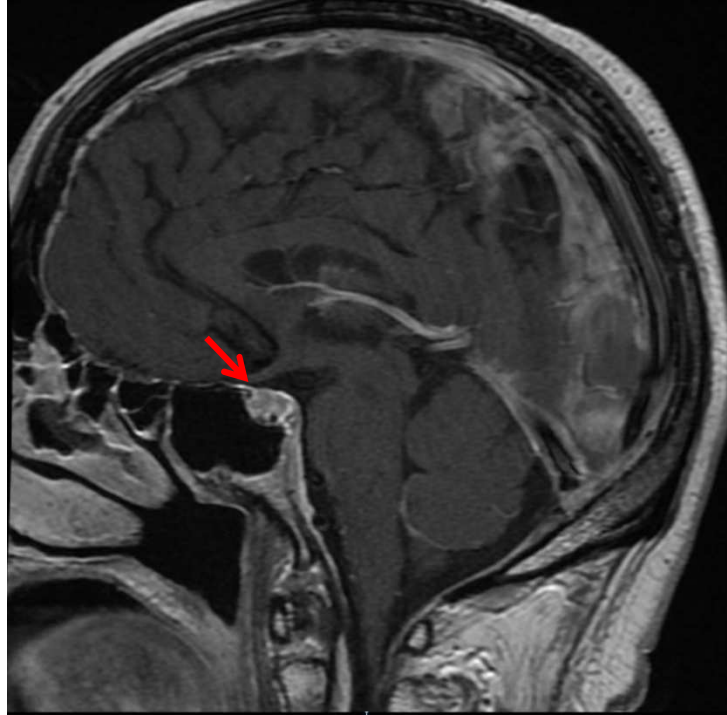
Figure 18 : Coupe axiale de scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste : infiltration de la graisse au sein de la bourse gauche avec présence de bulles d'air sous-cutanées à la face antéro-interne de la cuisse gauche (étoile jaune)

b. Effets indésirables endocriniens

Huit patients (14%) ont présenté une hypophysite de grade 3 dont 7 compliquées d'hypopituitarisme nécessitant une opothérapie substitutive, conduisant à l'interruption définitive du traitement chez 4 patients. Aucun patient ne présentait de métastases cérébrales. Le diagnostic reposait sur une clinique évocatrice chez les patients symptomatiques (asthénie, variation de poids, céphalées..), les dosages hormonaux (cortisol plasmatique, ACTH, T4L, T3L, TSH, prolactine, testostérone, LH, FSH, IGF1, GH) et l'IRM hypophysaire (**Figure 19**). Une dysthyroïdie périphérique a été observée chez 8 patients (6 hyperthyroïdies et 2 hypothyroïdies) et aucun n'a présenté d'insuffisance surrénalienne. Le délai moyen de survenue de ces endocrinopathies était de 10.1 semaines. Le recours à une corticothérapie systémique a concerné 5 patients.



a)



b)

Figure 19 : Coupes sagittales d'IRM cérébrale séquence T1 avant (a) et après injection de Gadolinium (b) avec mise en évidence d'une hypertrophie hypophysaire (flèche jaune) présentant un réhaussement homogène après injection (flèche rouge), compatible avec une hypophysite

c. Effets indésirables hépatiques

Cinq patients (9%) ont présenté une hépatotoxicité se traduisant par une cytolyse avec élévation des transaminases de grade 1 (inférieure à 3 fois la normale) à 4,7 semaines en moyenne après la première perfusion. L'arrêt de l'Ipilimumab avec nécessité d'une corticothérapie orale a concerné un patient.

d. Autres effets indésirables

Cinq patients (9%) ont présenté des effets secondaires cutanés non sévères (grade 1-2), majoritairement à type de prurit, avec résolution spontanée ou secondaire à un traitement symptomatique.

Un patient a dû interrompre le traitement après 3 perfusions pour asthénie limitant les activités quotidiennes (AVQ).

Une anémie de grade 3 (hémoglobine < 8g/dL) survenue 8 semaines après le début du traitement a nécessité la réalisation d'une transfusion.

2. Anti-PD1

L'anti-PD1 représentait la 2^{ème} ligne de traitement après l'Ipilimumab chez 47% des patients. Le traitement était débuté **après un délai moyen de 7.4 ± 8.3 mois** par rapport à la dernière perfusion d'Ipilimumab. L'anti-PD1 était introduit consécutivement à l'Ipilimumab chez 85% des patients (n=49) après un délai moyen de **7 mois**. Tous les patients étaient **sevrés en corticoïdes** à l'initiation de l'anti-PD1 à l'exception d'un patient nécessitant une corticothérapie prolongée à visée antalgique (métastases osseuses). Un EII a été observé chez 33 patients (57%), **sévère pour 13 patients (7 de grade 3 et 6 de grade 4) soit 22% des patients traités**. L'arrêt de l'anti-PD1 secondaire à un EII grave a été observé chez 9 patients (16%). **Deux d'entre eux avaient également interrompu l'Ipilimumab pour intolérance sévère**. Un patient est décédé à la suite d'un EII.

a. Effets indésirables pulmonaires

Deux patients ont présenté une pneumopathie inflammatoire (**Figure 20**) de grade 2 (symptomatique) et un patient une pneumopathie auto-immune interstitielle de grade 3 (dyspnée sévère avec oxygénothérapie). Des symptômes respiratoires (dyspnée, toux sèche) ont conduit au diagnostic, confirmé par l'imagerie (radiographie et TDM thoracique) et la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et biopsies bronchiques (examen refusé par un des patients). Cette atteinte pulmonaire était de survenue tardive (en moyenne

12 mois) après le début de l'anti-PD1. Il s'agissait d'une pneumopathie organisée (ou BOOP pour Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia) dans un cas.

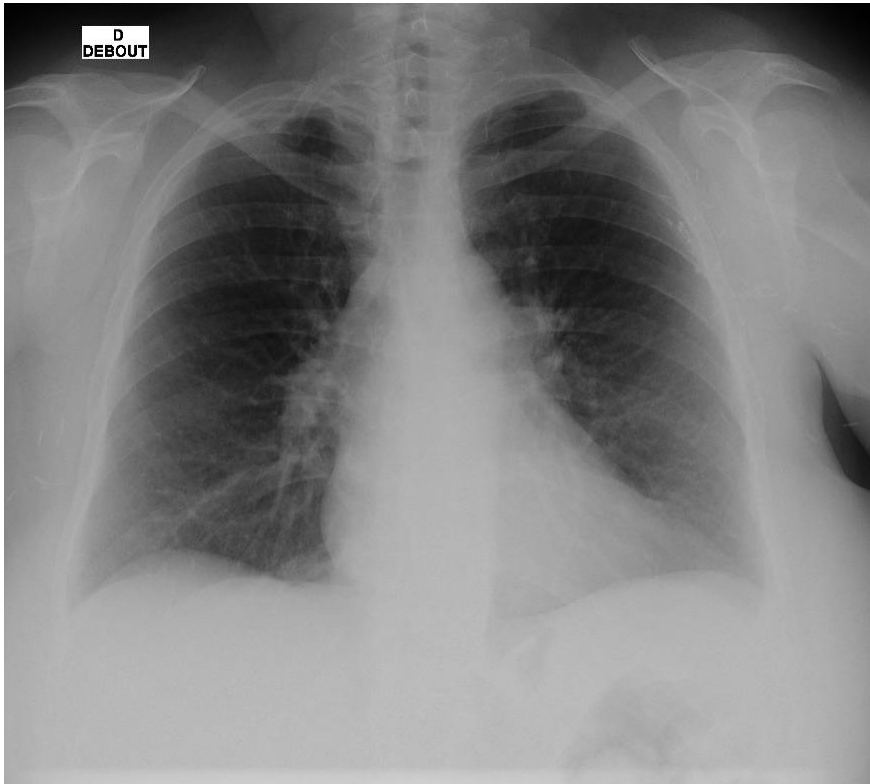


Figure 20 : Radiographie thoracique de face : syndrome intersticiel prédominant aux bases

b. Effets indésirables digestifs

Treize patients ont présenté une diarrhée (22%) dont 4 en rapport avec une colite avérée de grade 4 (confirmation endoscopique) après un délai moyen de 14.9 semaines par rapport à la première perfusion d'anti-PD1. Un arrêt définitif du traitement a été décidé chez 4 patients et 5 ont reçu une corticothérapie systémique (dont 2 par voie intra-veineuse). Un patient a présenté une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sur hypovolémie par déshydratation secondaire aux pertes digestives (diarrhées profuses). Aucun ne présentait de métastases digestives.

c. Effets indésirables endocriniens

Trois patients (5%), sans métastases cérébrales, ont présenté une hypophysite avec hypopituitarisme conduisant à l'interruption définitive du traitement chez l'un d'entre eux et recours à une corticothérapie associée à l'hormonothérapie substitutive. Cinq patients ont présenté une hyperthyroïdie et 2 une hypothyroïdie. Le délai moyen de survenue de ces endocrinopathies était de 8.9 semaines.

d. Effets indésirables hépatiques

Quatre patients (7%) ont présenté une hépatotoxicité dont 2 de grade 3 (cytolyse entre 5 et 20 fois la normale) avec arrêt du traitement définitif, en moyenne 27 semaines après la première perfusion.

e. Effets indésirables pancréatiques

Une pancréatite asymptomatique de grade 2 (élévation de lipase entre 1.5 et 2 fois la normale) a concerné 9 patients (16%) après un délai moyen de 6 semaines.

f. Autres effets indésirables

Sept patients (12%) ont présenté des effets secondaires cutanés non graves parmi lesquels un vitiligo localisé (**Figure 21**), une réaction inflammatoire sur cicatrice d'exérèse du mélanome (**Figure 22**) et une éruption lichénoïde.



Figure 21 :



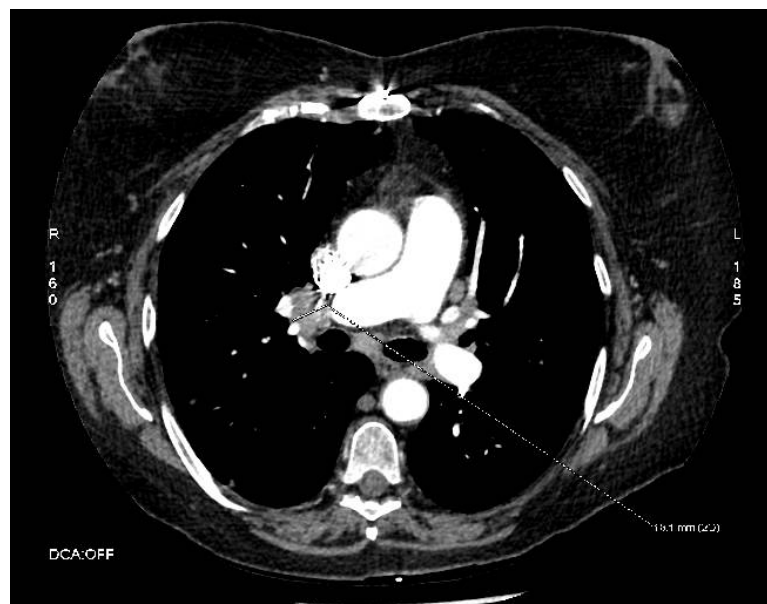
Figure 22 : Réaction immunologique sur cicatrice d'exérèse d'évolution spontanément favorable en 7 jours. A l'histologie, présence de nécroses kératinocytaires, infiltrat dermique lymphocytaire et PNE et lésions de vascularite leucocytoclasique

Une **thrombopénie de grade 4** (jusqu'à 10 giga/l) a été observée à 3 semaines du début du traitement avec nécessité de transfusion de concentrés plaquettaires. Le myélogramme réalisé était en faveur d'une origine périphérique sans argument pour une CIVD ou un hypersplénisme et une corticothérapie a été introduite. La patiente est décédée dans les suites de complications hémorragiques de ses métastases cérébrales.

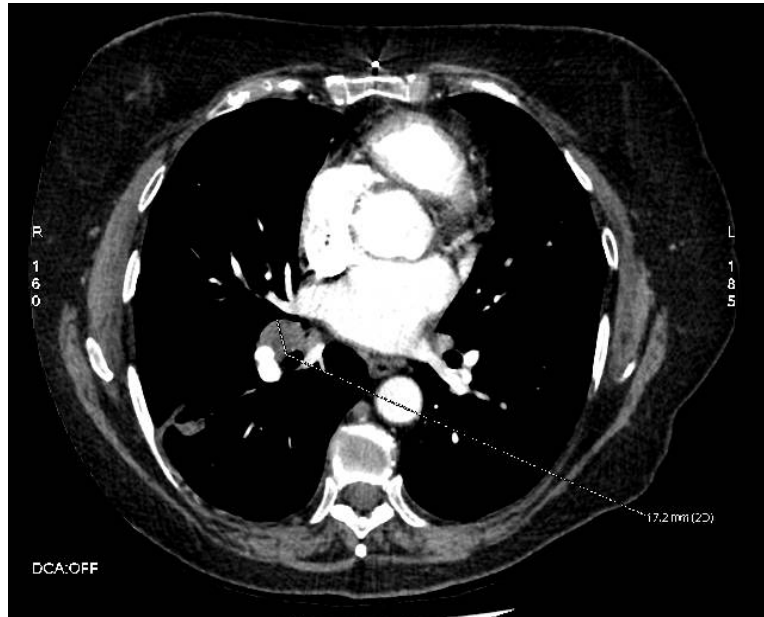
Deux patients ont présenté une **néphrotoxicité** se traduisant dans un cas par une néphrite interstitielle granulomateuse de grade 2 (créatinine entre 2 et 3 fois la normale) et dans l'autre par une néphrite tubulo-intersticielle de grade 4 (mise en jeu du pronostic vital).

Une **myosite** de grade 3 (limitation des AVQ) a été diagnostiquée chez un patient.

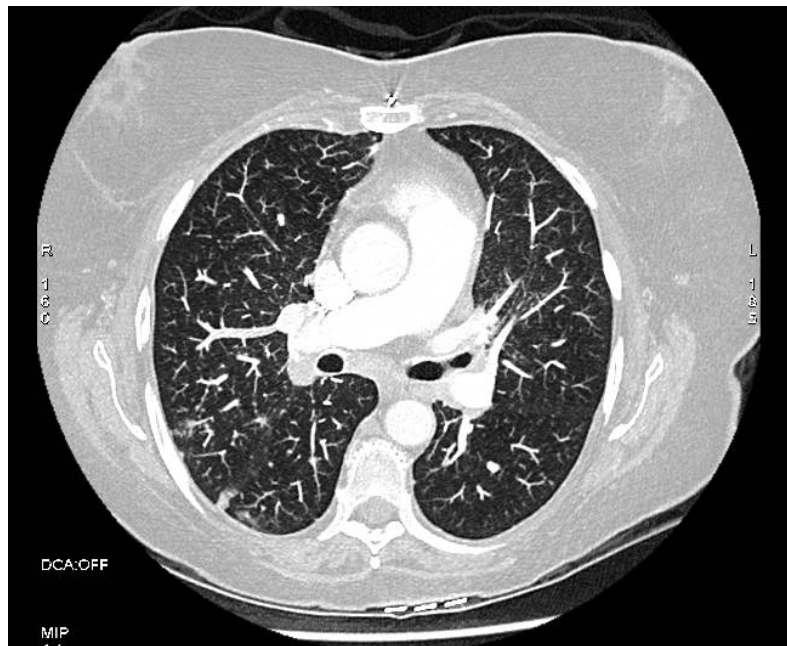
Enfin un diagnostic de **sarcoïdose** induite par l'anti-PD1 a été posé chez une patiente à partir d'arguments scannographiques (TDM=Figure 23 et PET-scanner) et histologiques (mise en évidence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse) associés à une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et à des signes ophtalmologiques (uvéïte).



a)



b)



c)

Figure 23 : Coupes axiales de scanner thoracique en fenêtres médiastinale (a et b) et parenchymateuse (c) mettant en évidence des adénomégalies médiastino-hilaires et une atteinte parenchymateuse micronodulaire

Dans ce cas, un arrêt du traitement a eu lieu avec régression progressive des atteintes pulmonaire et ophtalmologique, confortant le rôle favorisant joué par l'immunothérapie.

3. Récapitulatif séquence anti-CTLA4/anti-PD1 : toxicité croisée ?

Un total de cinquante patients (86%) a présenté au moins un EII, tous grades de sévérité confondus. **Vingt-cinq patients (43%) ont présenté un EII sévère dont 2 ont présenté une toxicité sévère croisée affectant des organes différents (il ne s'agissait donc pas d'une récurrence du même EII).**

| ANTI-CTLA4 | ANTI-PD1 |
|---|--|
| Colite grade 3-4 (n=4) | – |
| Hypophysite grade 3 (n=6) | – |
| Hypophysite grade 3* | Néphropathie grade 4 Pneumopathie grade 2 |
| Hypophysite grade 3 | <i>Prurit</i> |
| Hépatotoxicité grade 4** | Colite grade 4 |
| Anémie grade 3 | – |
| <i>Diarrhée grade 2</i> | Pneumopathie grade3 |
| – | Colites grade 4 (n=3) |
| – | Hypophysite grade 3 (n=2) |
| <i>Prurit</i> | Hépatotoxicité grade 3 |
| – | Hépatotoxicité grade 3 |
| – | Thrombopénie grade 4 |
| <i>Hypothyroïdie grade 1 Diarrhée grade 2</i> | Sarcoïdose grade 3 |
| – | Myosite grade 3 |

Tableau 6

Chez des patients sevrés de toute corticothérapie, à l'exception du patient* dans le tableau, **aucun des patients ayant présenté un EII sévère sous Ipilimumab, résolutif, n'a présenté de récurrence de sa toxicité immunologique initiale sous anti-PD1.** La résolution était définie par une amélioration vers un grade ≤ 1 ou un retour à l'état de départ.

Ce résultat exclut les patients ayant présenté un EII endocrinien, par définition chronique avec nécessité d'un traitement hormonal substitutif au long cours.

Parmi eux, le cas*, malgré une corticothérapie persistante $> 10\text{mg/j}$, **a présenté un EII sévère rénal, sans lien apparent avec la toxicité hypophysaire initiale.**

Un second patient a également présenté un EII sévère sous chacune des immunothérapies mais affectant 2 sites différents (hépatique et digestif).**

A l'exception de ces 2 cas, les EII de grades 3-4 observés sous anti-PD1 l'ont été chez des patients qui n'avaient pas présenté de toxicité sévère sous anti-CTLA4, ce qui irait à l'encontre d'une hypothèse de « prédisposition » induite par l'immunothérapie initiale.

C. Séquence thérapeutique anti-PD1 puis anti-CTLA4

Dix-huit patients (9 hommes, 9 femmes) ont reçu une première ligne d'immunothérapie par anti-PD1 (9 Nivolumab et 9 Pembrolizumab) puis secondairement par Ipilimumab. Il s'agissait de mélanomes nodulaires (n=8), SSM (n=2), acrolentigineux (n= 3), muqueux (n=3), de type Dubreuil (n=1) et inclassable (n=1) et 72% étaient de statut BRAF non muté.

1. Anti-PD1

L'anti-PD1 représentait la **1^{ère} ligne de traitement chez 83% des patients**. Le nombre minimal de perfusions reçues était égal à 4. Sept patients (39%) ont présenté au moins un EII, **sévère chez 2 d'entre eux** et il n'y a pas eu de décès secondaire. L'arrêt du traitement lié à un EII grave a concerné 1 patient.

a. Effets indésirables pulmonaires

Un patient a présenté une pneumopathie interstitielle immunologique de grade 3, symptomatique, 4 mois après l'initiation du traitement, confirmée par TDM thoracique et fibroscopie bronchique. L'immunothérapie a été arrêtée de façon définitive et ce patient traité par corticothérapie systémique (1mg/kg).

b. Effets indésirables digestifs

Cinq patients ont présenté une diarrhée (28%) dont 1 de grade 3 (traitée par corticothérapie) et une colite de grade 2 après un délai moyen de 7.6 semaines par rapport à la première perfusion d'anti-PD1. Aucun ne présentait de métastases digestives.

c. Effets indésirables endocriniens

Deux cas de dysthyroïdie de grade 2 (hypo- et hyperthyroïdie) ont été observés

d. Autres effets indésirables

Il n'y a eu aucun cas d'hépatotoxicité ni de pancréatite.

Un patient a présenté une éruption eczématiforme légère (grade1).

2. Ipilimumab

L'Ipilimumab représentait la 2^{ème} ligne de traitement chez 68% des patients. Il était introduit après d'un **délai moyen de 2,2 mois après la dernière perfusion d'anti-PD1**. L'Ipilimumab était introduit consécutivement à l'anti-PD1 chez 78% des patients (n=14) après un délai moyen de **1 mois**. Un total de 8 patients (44%) ont reçu le cycle complet de 4 perfusions. **Douze patients (67%) ont présenté un EII, de grade ≥ 3 chez 7 d'entre eux** avec arrêt du traitement chez 6 patients (33%). Ces complications ont conduit au **décès d'un patient (grade 5)**.

a. Effets indésirables digestifs

Sept patients ont présenté une diarrhée (39%) dont 1 de grade 3 et 2 colites (de grades 3 et 4) ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement. Ces EII digestifs sont survenus après un délai moyen de 7.9 semaines par rapport à la première perfusion. Le patient ayant développé une colite de grade 4 présentait par ailleurs des métastases digestives.

b. Effets indésirables endocriniens

Aucun patient n'a présenté de toxicité endocrinienne.

c. Effets indésirables hépatiques

Une hépatite auto-immune a été observée chez 3 patients dont 2 sévères chez des patients présentant des métastases hépatiques. Un patient a présenté une insuffisance hépatique fatale (grade 5).

d. Autres effets indésirables

Des effets indésirables cutanés légers ont été observés chez 4 patients.

Un patient a présenté une toxicité d'ordre neurologique avec survenue d'un **syndrome de Guillain Barré** de grade 3 (hospitalisation indiquée) à 9 semaines du début du traitement, conduisant à son arrêt définitif.

Enfin, un cas de **syndrome d'activation macrophagique** de grade 4 a été observé après la 3^{ème} perfusion chez un patient hospitalisé pour altération de l'état général avec fièvre (39°C). Le myélogramme a confirmé le diagnostic par la mise en évidence de nombreux macrophages avec hémophagocytose. Une réactivation virale de l'Epstein Barr virus (EBV) était également retrouvée dans ce contexte, secondaire à l'immunothérapie. Celle-ci a été stoppée définitivement et le patient traité par corticothérapie systémique.

3. Récapitulatif séquence anti-PD1/anti-CTLA4 : toxicité croisée ?

Un total de treize patients (72%) a présenté au moins un EII, tous grades de sévérité confondus. **Neuf patients (50%) ont présenté un EII sévère dont 2 ont présenté une récurrence de leur toxicité initiale (digestive) sous une forme secondairement sévère.**

| ANTI-PD1 | ANTI-CTLA4 |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Pneumopathie grade 3 | <i>Diarrhée et hépatite grades 2</i> |
| Diarrhée grade 3 | – |
| Colite grade 2 | Colite grade 4 |
| Diarrhée grade 2 | Colite grade 3 |
| – | Colite grade 3 |
| – | Hépatite grade 5 |
| <i>Hyperthyroïdie grade 2</i> | Hépatite grade 4 |
| – | SAM grade 4 |
| – | Guillain Barré grade 3 |

Tableau 7

Une récurrence de la toxicité immunologique initiale digestive a été observée chez 2 patients (en rouge dans le tableau) chez qui la symptomatologie (grade 2) s'était complètement amendée avant le début de la seconde ligne d'immunothérapie par Ipilimumab. Cette dernière était débutée respectivement 18 jours et 16 jours après la dernière perfusion d'anti-PD1. Ces récurrences d'EII dans une forme sévère (grade 3 et 4) se sont déclarées à 7 et 15 jours après le début de l'Ipilimumab.

Aucun des 2 patients ayant présenté un EII sévère sous anti-PD1 n'a récidivé sous Ipilimumab et les patients ayant présenté une toxicité sévère sous Ipilimumab avaient eu un bon profil de tolérance de la première ligne par anti-PD1.

V. Discussion

Cette étude, menée à partir d'un effectif de 76 patients, avait pour objectif d'étudier la toxicité immunologique croisée des immunothérapies dans la prise en charge du mélanome métastatique. Cette question présente tout son intérêt face à l'essor croissant des immunothérapies dans cette indication avec un allongement de la survie conduisant potentiellement à des lignes thérapeutiques successives.

Seuls 2 patients (3%) ont présenté un EII sévère différent sous chacune des 2 lignes d'immunothérapies :

- une hypophysite de grade 3 (Ipilimumab) et une néphrite tubulo-intersticielle de grade 4 (anti-PD1) chez le premier patient.
- une hépatite de grade 4 (Ipilimumab) et une colite de grade 4 (anti-PD1) chez le second patient.

La question d'un éventuel phénomène de « **sensibilisation** » se pose et nécessiterait d'être approfondie à travers d'autres études comportant une analyse à l'échelle du lymphocyte activé. En effet, la levée d'inhibition conduisant à l'activation non spécifique du système immunitaire provoquée par une première ligne d'immunothérapie pourrait favoriser le potentiel mode d'action auto-immun des LT qui seront ensuite activés par la seconde immunothérapie, augmentant alors le risque de toxicité immunologique.

Par ailleurs, l'analyse des données de la séquence anti-PD1/Ipilimumab a mis en évidence les cas de 2 patients qui avaient présenté une diarrhée de grade 2 sous anti-PD1 et ont ensuite développé une colite sévère (de grades 3 et 4) sous Ipilimumab.

Au total, 83% des patients de notre étude ont présenté au moins 1 EII, tous grades de sévérité confondus, ce qui est en accord la littérature. En effet, environ 2/3 des patients traités par immunothérapie présentent un « immune related adverse event » (63).

Les pourcentages d'EII sévères observés dans notre travail sont comparables à ceux rapportés avec, selon les études, un taux de 10 à 16% sous anti-PD1 (48,54), légèrement plus élevé dans notre étude (20%), et un taux de 10 à 38% sous Ipilimumab (37,38) qui est en accord avec le chiffre de 28% dans notre étude.

L'arrêt du traitement a eu lieu dans 34% des cas de notre série (21% sous Ipilimumab et 13 % sous anti-PD1) ce qui est également comparable aux taux d'arrêt rapportés pour toxicité : 9 à 25% sous Ipilimumab (43,64), voire jusqu'à 42% en adjuvant à 10mg/kg (46). Notre chiffre est un peu plus élevé que ceux décrits sous anti-PD1 (5 à 7 %) (48,54).

Les anti-PD1 restent donc mieux tolérés que l'Ipilimumab (59). Le taux d'EII observé sous anti-PD1 dans notre étude est par ailleurs comparable à celui des patients traités par cette immunothérapie pour un cancer pulmonaire non à petites cellules (65) ou un carcinome rénal à cellules claires (66).

Les EII observés étaient surtout digestifs, endocriniens et hépatiques sous Ipilimumab avec des délais moyens de survenue de 6, 10 et 5 semaines respectivement, ce qui est en accord avec les données rapportées (42,67) : délai de 8 semaines pour les EII digestifs, 7 à 20 semaines pour les endocrinopathies et 3 à 9 semaines pour la toxicité hépatique. Nous avons observé peu d'EII cutanés qui font pourtant partie des plus fréquemment rapportés (jusqu'à 44% (37)).

Sous anti-PD1, nous avons observé essentiellement des EII digestifs, pancréatiques (élévations de lipase), endocriniens et pulmonaires. Leur diagnostic pouvait être tardif, en particulier pour les pneumopathies auto-immunes (jusqu'à un an après le début du traitement).

Nous rapportons également des cas de toxicité plus rares tels qu'un syndrome d'activation macrophagique avec réactivation du virus EBV sous Ipilimumab ou encore une sarcoïdose liée à l'anti-PD1 (68).

Deux décès liés à un EII ont été observés, en lien avec la seconde ligne d'immunothérapie : une patiente est décédée des suites de complications hémorragiques secondaires à une thrombopénie auto-immune sous anti-PD1 et le second patient a présenté une hépatite auto-immune fatale sous Ipilimumab. Ces 2 patients n'avaient présenté aucun EII sous la première ligne d'immunothérapie.

Nous n'avons donc mis en évidence que deux situations de récurrence du même EII (dans une forme secondairement sévère), à savoir une toxicité digestive immuno-médiée. La prise en charge initiale de ces effets indésirables sous anti-PD1 n'avait pas nécessité de corticothérapie systémique et la symptomatologie (diarrhées) s'était amendée après un traitement symptomatique. L'Ipilimumab était introduit respectivement 18 jours et 16 jours après la dernière perfusion d'anti-PD1 chez ces 2 patients et les colites secondairement observées l'ont été respectivement 7 jours et 15 jours après la première perfusion d'Ipilimumab. Il s'agit d'un délai court en comparaison de ceux classiquement observés pour les colites sous Ipilimumab (8 semaines en moyenne) (42).

Considérant les propriétés pharmacocinétiques de ces molécules et compte-tenu de la demi-vie d'élimination des anti-PD1, d'environ 25 jours, on peut supposer que cette récurrence d'EII digestifs est davantage liée aux concentrations résiduelles d'anti-PD1 qu'à l'Ipilimumab, ce dernier n'atteignant son état d'équilibre qu'après la troisième injection (63). Le court intervalle de temps entre la dernière perfusion de l'anti-PD1 et le début de l'anti-CTLA4 n'a

donc pas permis un wash-out suffisant de la première immunothérapie. En effet, l'anti-PD1 n'est complètement éliminé que 4 mois environ après la dernière perfusion.

Dans notre étude le délai moyen d'introduction de l'anti-PD1 après l'Ipilimumab était de 7 mois (traitements consécutifs chez 85% des patients) et de 2 mois pour la séquence inverse (délai raccourci à 1 mois lorsque l'Ipilimumab était consécutivement administré, chez 14 patients). Les concentrations sériques résiduelles de la 1^{ère} ligne d'immunothérapie n'ont pas été mesurées dans ce travail rétrospectif mais constituent un outil intéressant qui pourrait être utilisé dans d'autres travaux.

Des études se sont effectivement attachées à étudier l'impact de la pharmacocinétique des immunothérapies à travers des analyses par cytométrie de flux permettant d'évaluer le degré d'occupation des récepteurs PD1 à la surface des LT circulants au cours du temps par le Nivolumab (69). Ainsi les données de pharmacodynamie montrent, dans le cas du Nivolumab, que même 2 mois après la perfusion, l'occupation moyenne de la cible est > 70% au niveau des LT circulants, quelle que soit la dose administrée. L'effet indirect des anti-PD1 sur le système immunitaire pourrait donc persister au-delà de 2 mois, bien après sa clairance.

La demi-vie d'élimination de l'Ipilimumab étant plus courte (environ 15 jours), le risque de « chevauchement », correspondant à une phase équivalente à un traitement combiné en cas d'introduction précoce de l'anti-PD1, est moindre. On retrouve cette problématique de « traitement combiné » transitoire dans d'autres études évaluant l'efficacité et la tolérance d'un schéma séquentiel, en particulier lorsque l'anti-PD1 est administré avant l'Ipilimumab (schéma le plus employé ces dernières années chez les patients progressant sous anti-PD1 utilisé en 1^{ère} intention).

L'essai **CHECKMATE 064** (70) est une étude portant sur 2 schémas séquentiels : 1^{er} groupe traité par **Nivolumab puis Ipilimumab** (n=68) ou 2^{ème} groupe traité par **Ipilimumab**

puis Nivolumab (n=70). Le délai entre les 2 immunothérapies était de 2 semaines dans le 1^{er} groupe et 3 semaines dans le second. Le critère de jugement principal était les EII de grade 3–5. Dans le 1^{er} groupe, on observait une fréquence plus élevée d’EII sévère durant la seconde période de l’étude (Ipilimumab) et au cours de la période de suivi, suggérant une phase de combinaison des 2 molécules malgré la période de wash-out. Par ailleurs le taux de réponse était supérieur dans ce groupe (41% vs 20%). La fréquence d’EII sévères était comparable entre les 2 groupes (50% si Nivolumab/Ipilimumab et 43% si Ipilimumab/Nivolumab) ce qui est un résultat similaire à notre étude (50% et 47% respectivement). Le protocole de cette étude ne prévoyait pas une analyse précise de la récurrence ou non du même EII. Cependant, il est rapporté que seul un patient parmi ceux ayant présenté un EII sévère durant la première période de traitement a de nouveau développé un EII sévère au cours de la seconde période, de nature différente (d’abord toxicité cutanée sous Ipilimumab puis hépatite sous Nivolumab). Cela suggère que la toxicité immunologique présentée avec la première immunothérapie n’est pas prédictive d’une toxicité immunologique avec la seconde ligne.

Dans leur étude, Menzies *et al.* (61) ont inclus 67 patients ayant présenté un EII sévère sous Ipilimumab (c’est à dire ayant nécessité un traitement immunosuppresseur) ensuite traités par anti-PD1. Parmi eux, 3% ont présenté une récurrence (2 patients) de leur EII initial (colite et arthrite) et 21% ont développé un nouvel EII grade 3-4. Dans notre travail, aucun des patients qui avaient présenté un EII sévère sous Ipilimumab n’a récidivé et seuls 2 patients (3%) ont développé un nouvel EII sévère, ce qui est largement inférieur au taux rapporté par Menzies *et al.*

Dans l’essai de phase III **CHECKMATE 037** (58), 631 patients ont été inclus pour être traités par Nivolumab (ou chimiothérapie) en **deuxième ligne** après échec de l’Ipilimumab. Parmi les 9% de patients randomisés dans le groupe Nivolumab ayant présenté des EII de grade 3-4, seul un (hépatite sous Nivolumab) avait également développé un EII

sous Ipilimumab (hypophysite). Nos résultats montrent une toxicité supérieure de l'anti-PD1 (22% d'EII sévères). La tolérance du Nivolumab était sinon comparable à celle des patients naïfs dans cet essai.

Une étude française menée en vie réelle chez 39 patients a évalué la tolérance (et l'efficacité) des anti-PD1 chez des patients ayant présenté un EII sévère sous Ipilimumab (71): parmi les 10 patients ayant présenté un EII de grade ≥ 3 sous Ipilimumab, seul un a présenté de nouveau un EII sévère sous anti-PD1 (10%) donc ceux-ci n'étaient pas plus fréquents dans ce groupe. Cependant 30% des patients étaient traités par une faible dose de corticoïdes, ce qui peut constituer un biais qui est limité dans notre étude (seul un patient concerné). Il n'a pas été mis en évidence d'association et notamment de reproductibilité des toxicités sous Ipilimumab et anti-PD1.

Ces données illustrent les **différences physiopathologiques** des EII liés à l'Ipilimumab ou aux anti-PD1, au-delà d'une réponse inappropriée du système immunitaire. En effet, certains EII peuvent être davantage liés au CTLA4, à l'image des colites qui sont notamment la conséquence d'une diminution des LT régulateurs Foxp3+ dépendante du CTLA4 (72) et apparaissent précocement après le début du traitement (8 semaines en moyenne). L'histologie retrouve des ulcérations épithéliales et des infiltrats lymphocytaires et/ou neutrophiliques avec un tableau à rapprocher de celui de la maladie de Crohn. L'atteinte digestive immuno-médiée sous anti-PD1 relève potentiellement d'un autre mécanisme mais il n'existe que peu ou pas de données à ce sujet. En effet, Baroudjian *et al.* (73) rapportent un cas de colite de type collagène (appartenant aux colites microscopiques) de grade 3 après la 14^{ème} perfusion de Pembrolizumab (en seconde ligne après échec de l'Ipilimumab) chez un patient de 68 ans. La physiopathologie de ces colites reste encore à explorer mais une

augmentation des LT mémoires CD8+ au niveau de la muqueuse digestive serait en cause (74). Chez ce patient, le Pembrolizumab a été ré-introduit (délai non précisé) sans aggravation de la symptomatologie digestive, après recours à une corticothérapie systémique et avec un recul de 10 mois.

De même, ces immunothérapies agissent par blocage de checkpoints immunologiques différents (CTLA4 et PD1) et interviennent à des phases distinctes de la cascade d'activation lymphocytaire. L'action prédominante de l'Ipilimumab a en effet lieu au niveau du «priming» lymphocytaire (dans le ganglion lymphatique) alors qu'en bloquant PD1, l'action se fait dans les tissus périphériques par l'activation de lymphocytes qui sont déjà dans les zones tumorales.

La conclusion principale de cette étude fournit donc des **données rassurantes** quant au risque de récurrence d'un EII sévère dans le cadre d'un schéma séquentiel d'immunothérapies. En effet, hormis le cas des 4 patients cités plus haut, il n'a pas été observé de toxicité immunologique croisée entre l'anti-CTLA4 et les anti-PD1, quelle que soit l'ordre de la séquence thérapeutique.

Ce résultat exclut cependant les toxicités endocriniennes qui conduisent souvent à un traitement hormonal substitutif prolongé (voire à vie) et présentent un caractère chronique ne permettant pas l'interprétation de perturbations ultérieures (75).

On peut aussi s'interroger sur le risque de récurrence de toxicité en cas de **ré-introduction de la même immunothérapie**. Lebbé *et al.* (76) ont étudié l'évolution des patients qui avaient été préalablement traités par Ipilimumab lors d'essais de phase 2 et qui ont de nouveau reçu ce traitement dans le cadre de l'étude (à 10mg/kg). Des EII de grade 3-4 étaient observés chez 25%, 6%, et 13% des patients précédemment traités par Ipilimumab à

0.3, 3, et 10 mg/kg respectivement (EII surtout cutanés et digestifs). L'arrêt du traitement pour effet indésirable a concerné 20.8, 2.9 et 11.3% des patients. Le profil de tolérance en cas de re-traitement par Ipilimumab était donc comparable à celui de la phase d'induction sans sur-risque mis en évidence. Cette interprétation est à nuancer par le biais potentiel lié à l'exclusion des patients ayant présenté un EII sévère lors de la phase d'induction.

Ces données sont à confronter à celles des études du schéma de **traitement combiné** rapportant une moins bonne tolérance, telle que l'étude **CHECKMATE 067** (54), toujours en cours, dans laquelle le taux d'EII de grade 3-4 était de 55% pour l'association Nivolumab+Ipilimumab, 16% pour le Nivolumab seul et 27% pour l'Ipilimumab seul, conduisant à un arrêt du traitement dans 29%, 5% et 13% cas respectivement. Les plus fréquents chez les patients traités par l'association étaient les diarrhées (9%), colites (8%) et élévation des transaminases (8%).

Les **points forts** de cette étude sont :

- l'originalité du sujet traité, peu d'études ayant soulevé la question du risque de récurrence d'EII et de toxicité immunologique croisée des immunothérapies dans un schéma thérapeutique séquentiel.
- Le recrutement exhaustif des cas, permis pas le recours au logiciel de prescription de la pharmacie hospitalière et aux dossiers médicaux des services concernés.
- Le caractère multicentrique du travail mené (3 centres d'oncodermatologie : Amiens, Caen et Rouen).
- L'absence de données manquantes relatives à la nature et sévérité des toxicités sévères observées compte tenu notamment de l'absence de biais de mémorisation (patients

souvent hospitalisés dans ce contexte et dates d'administration des immunothérapies tracées informatiquement).

Cependant des **limites** sont à apporter à ce travail :

- ces résultats préliminaires peuvent être limités par l'effectif de cette étude et son déséquilibre entre les 2 schémas : 58 patients inclus pour la séquence Ipilimumab/anti-PD1 et 18 patients pour la séquence anti-PD1/Ipilimumab avec un plus faible recul pour ces derniers (fin d'inclusion le 01/05/2017).
- Les recommandations stipulent que l'immunothérapie doit être arrêtée définitivement si la dose de corticoïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à ≤ 10 mg/j de prednisone. Dans notre cas, tous les patients étaient sevrés en corticoïdes à l'initiation de la seconde immunothérapie, à l'exception d'un patient recevant une corticothérapie à visée antalgique (localisations secondaires osseuses). Cela ne constitue pas un biais dans notre travail car, malgré un effet attendu plutôt protecteur de cette corticothérapie au long cours, ce patient a présenté un EII sévère sous chacune des immunothérapies (hypophysite sous Ipilimumab et néphropathie sous anti-PD1). Par ailleurs, le potentiel impact négatif des corticoïdes utilisés pour traiter la toxicité immune sur la réponse tumorale a longtemps été suspecté mais les études à long terme semblent ne pas montrer d'impact péjoratif sous Ipilimumab (77) ni sous anti-PD1 (78).
- Un possible biais de suivi pourrait être lié à une surveillance accrue des patients sous deuxième ligne d'immunothérapie mais irait dans le sens d'une surestimation plutôt que d'une sous-estimation des EII observés.
- Nous n'avons pas rapporté les données relatives aux délais de résolution des EII compte-tenu de données manquantes et n'avons pas étudié la toxicité croisée des EII de grade ≤ 2 (faible impact thérapeutique et imputabilité non garantie).

VI. Conclusion

Les résultats définitifs des essais en cours permettront de conclure sur les schémas séquentiels optimaux d'immunothérapies actuellement disponibles dans le traitement du mélanome métastatique non résecable.

En attendant ces résultats, il est essentiel d'encadrer la surveillance de nos malades recevant ces immunothérapies. En effet notre étude, bien qu'apportant des résultats rassurants concernant le risque de récurrence d'un effet indésirable sévère, confirme un taux cependant non négligeable d'EII sévères, avec parfois des conséquences sur le long terme.

D'autres ligands/récepteurs sont encore découverts à l'heure actuelle ainsi que les voies de signalisation moléculaires activées au sein de la cellule (**Figure 24**) : anti-PDL1, anti-LAG3 (lymphocyte activation gene-3) et anti-TIM3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain protein-3) notamment. Des recherches sont aussi en cours sur des biomarqueurs prédictifs de réponse/toxicité. Cela permettra de mieux maîtriser la stratégie anti-tumorale en associant ces immunothérapies entre elles (taux de réponse supérieur mais au prix d'une toxicité accrue) ou avec d'autres thérapies anticancéreuses (thérapies ciblées...).

L'avenir du traitement du mélanome métastatique réside dans la définition de protocoles thérapeutiques combinant, de façon simultanée ou séquentielle, les nouvelles armes thérapeutiques dont nous disposons.

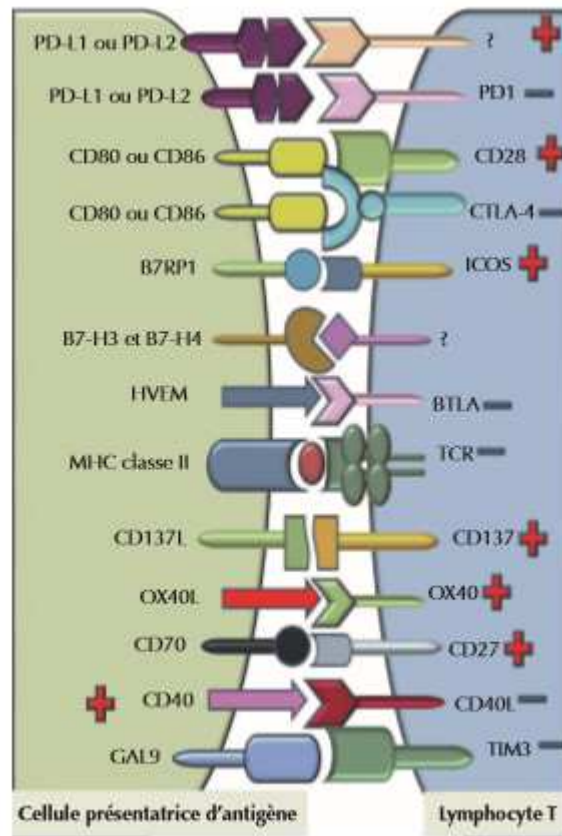


Figure 24 : multiples checkpoints immunologiques pouvant constituer des cibles thérapeutiques (79)

VII. Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
2. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 15 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
3. Les-cancers-en-France-edition-2013_v2.pdf.
4. Estimation-nationale-incidence-mortalite-par-cancer-France-1980-2012-Partie-1-V2.pdf.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2005;41(14):2040-59.
6. Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, McCarthy W, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer*. 1998;77(3):505-10.
7. Autier P, Doré JF, Césarini JP, Boyle P. Should subjects who used psoralen suntan activators be screened for melanoma? Epidemiology and Prevention Subgroup, EORTC Melanoma Cooperative Group EORTC Prevention Research Division. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 1997;8(5):435-7.
8. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, et al. A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2005;41(14):2141-9.
9. Autier P, Doré JF, Lejeune F, Koelmel KF, Geffeler O, Hille P, et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*. 15 sept 1994;58(6):809-13.
10. Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Connor JM, MacKie RM. Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol*. mars 1999;135(3):261-5.
11. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*. févr 2007;44(2):99-106.
12. Tuveson DA, Weber BL, Herlyn M. BRAF as a potential therapeutic target in melanoma and other malignancies. *Cancer Cell*. août 2003;4(2):95-8.
13. Thomas NE. BRAF somatic mutations in malignant melanoma and melanocytic naevi. *Melanoma Res*. avr 2006;16(2):97-103.
14. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. janv 2015;142(1):26-36.

15. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*. 1 févr 2003;97(3):639-43.
16. Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, Salopek TG, Rigel DS, Bart RS. Risk of developing multiple primary cutaneous melanomas in patients with the classic atypical-mole syndrome: a case-control study. *Br J Dermatol*. nov 1996;135(5):704-11.
17. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Elder DE, Kraemer KH, Guerry D, et al. Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma. The familial dysplastic nevus syndrome. *N Engl J Med*. 10 janv 1985;312(2):91-7.
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2005;41(1):28-44.
19. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE, Stewart JH, Chapman JR, et al. Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. août 2009;18(8):2297-303.
20. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatol Basel Switz*. 1998;197(1):11-7.
21. Grob JJ, Bonerandi JJ. The « ugly duckling » sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. janv 1998;134(1):103-4.
22. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. mars 2002;3(3):159-65.
23. rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf [Internet]. [cité 19 août 2017]. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf
24. Belaïch S. [Histological risk factors of isolated primary melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122(5):276-8.
25. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*. 15 mai 1995;75(10):2484-91.
26. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 6 juill 2006;355(1):51-65.
27. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, Leong SPL, Miller JR, Sagebiel RW, et al. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol*. nov 2006;30(11):1396-400.
28. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2199-205.
29. reconationale2016melanomecourt.pdf [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: http://www.dermatobordeaux.fr/images/DOCS_PDF/Cancero/reconationale2016melanomecourt.pdf

30. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 juin 2002;417(6892):949-54.
31. recommandation-melanome-metastatique-rapport-integ-21043.pdf [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <http://media.onco-npdc.fr/recommandation-melanome-metastatique-rapport-integ-21043.pdf>
32. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2008;26(4):527-34.
33. Santarpia M, Karachaliou N. Tumor immune microenvironment characterization and response to anti-PD-1 therapy. *Cancer Biol Med*. juin 2015;12(2):74-8.
34. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2010;21(2):409-14.
35. Donahue T, Lee CY, Sanghvi A, Obregon R, Sidiropoulos M, Cooper C, et al. Immunosuppression is an independent prognostic factor associated with aggressive tumor behavior in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. sept 2015;73(3):461-6.
36. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
37. 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*. 19 août 2010;363(8):711-23.
38. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-2526.
39. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2015;33(10):1191-6.
40. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1889-94.
41. Hoos A, Eggermont AMM, Janetzki S, Hodi FS, Ibrahim R, Anderson A, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst*. 22 sept 2010;102(18):1388-97.
42. yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf
43. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2017;18(5):611-22.

44. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* févr 2010;11(2):155-64.
45. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2015;16(5):522-30.
46. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1845-55.
47. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
48. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
49. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2015;26 Suppl 5:v126-132.
50. recommandation collège.pdf.
51. Amos SM, Duong CPM, Westwood JA, Ritchie DS, Junghans RP, Darcy PK, et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood.* 21 juill 2011;118(3):499-509.
52. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2015;33(18):2092-9.
53. Kähler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* avr 2011;9(4):277-86.
54. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
55. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* nov 2016;17(11):1558-68.
56. Haute Autorité de Santé - OPDIVO - mélanome en association à YERVOY [Internet]. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2770199/fr/opdivo-melanome-en-association-a-yervoy
57. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet.* sept 2014;384(9948):1109-17.
58. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2015;16(4):375-84.

59. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1974-82.
60. Pedersen M, Andersen R, Nørgaard P, Jacobsen S, Thielsen P, Thor Straten P, et al. Successful treatment with Ipilimumab and Interleukin-2 in two patients with metastatic melanoma and systemic autoimmune disease. *Cancer Immunol Immunother CII*. déc 2014;63(12):1341-6.
61. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(2):368-76.
62. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
63. La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*. oct 2015;35(10):963-76.
64. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3193-8.
65. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 2017;376(25):2415-26.
66. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 nov 2015;373(19):1803-13.
67. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2691-7.
68. Reddy SB, Possick JD, Kluger HM, Galan A, Han D. Sarcoidosis Following Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapy for Metastatic Melanoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 21 juill 2017;
69. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3167-75.
70. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):943-55.
71. Amode R, Baroudjian B, Kowal A, Jebali M, Allayous C, Bagot M, et al. Anti-programmed cell death protein 1 tolerance and efficacy after ipilimumab immunotherapy: observational study of 39 patients. *Melanoma Res*. avr 2017;27(2):110-5.
72. Nancey S, Boschetti G, Cotte E, Ruel K, Almeras T, Chauvenet M, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab is associated with a profound long-lasting depletion of Foxp3+ regulatory T cells: a mechanistic explanation for ipilimumab-induced severe enterocolitis? *Inflamm Bowel Dis*. août 2012;18(8):E1598-1600.

73. Baroudjian B, Lourenco N, Pagès C, Chami I, Maillet M, Bertheau P, et al. Anti-PD1-induced collagenous colitis in a melanoma patient. *Melanoma Res.* juin 2016;26(3):308-11.
74. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Advances in knowledge on microscopic colitis: From bench to bedside. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* févr 2015;107(2):98-108.
75. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* févr 2015;172(2):195-204.
76. Lebbé C, Weber JS, Maio M, Neyns B, Harmankaya K, Hamid O, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2014;25(11):2277-84.
77. Harmankaya K, Erasim C, Koelblinger C, Ibrahim R, Hoos A, Pehamberger H, et al. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* déc 2011;28(4):1140-4.
78. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2017;35(7):785-92.
79. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. [Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies]. *Bull Cancer (Paris).* juin 2013;100(6):601-10.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM

Tumeur primitive

| Classification T | Epaisseur Breslow en mm | Ulcération/mitose |
|------------------|-------------------------|---|
| T1 | ≤ 1 mm | a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses > 1/mm ² |
| T2 | 1,01 – 2 mm | a : sans ulcération b : avec ulcération |
| T3 | 2,01 – 4 mm | a : sans ulcération b : avec ulcération |
| T4 | ≥ 4,01 mm | a : sans ulcération b : avec ulcération |

Ganglions lymphatiques régionaux

| Classification N | Nombre de ganglions métastatiques | Masse métastatique ganglionnaire |
|------------------|--|---|
| N1 | 1 ganglion | a : micrométastase b : macrométastase |
| N2 | 2 à 3 ganglions | a : micrométastase b : macrométastase c : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique |
| N3 | > 4 ganglions Ou conglomérat d'adénopathies Ou métastase(s) en transit / satellite(s) avec ganglion métastatique | |

Métastases à distance

| Classification M | Site métastatique | Taux de LDH sérique |
|------------------|---|---------------------|
| M1a | Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance | Normal |
| M1b | Métastase(s) pulmonaire(s) | Normal |
| M1c | Toutes autres métastases viscérales | Normal |
| | Toute localisation métastatique | Elevé |

Annexe 2 : 7^{ème} classification AJCC

| Stades AJCC | T | N | M |
|------------------------|--|---|----------|
| 0 | In situ | N0 | M0 |
| 1A | T1a | | |
| 1B | T1b T2a | | |
| IIA | T2b T3a | | |
| IIB | T3b T4a | | |
| IIC | T4b | | |
| IIIA | Tout T mais non ulcéré (T1 – 4a) | | |
| IIIB | Tout T ulcéré (T1 – 4b) Tout T mais non ulcéré (T1 – 4 a) | Micrométastases (N1a ou N2a) N1b ou N2b ou N2c | |
| IIIC | Tout T ulcéré (T1 – 4b) Tout T | N1b ou N2b ou N2c N3 | |
| IV | Tout T | Tout N | M1 |

Annexe 3 : Grades de toxicité selon NCI-CTCAE version 4.0

| Endocrine disorders | | | | | |
|---|--|---|--|--|-------|
| Adverse Event | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Hyperthyroidism | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Symptomatic; thyroid suppression therapy indicated; limiting instrumental ADL | Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by excessive levels of thyroid hormone in the body. Common causes include an overactive thyroid gland or thyroid hormone overdose. | | | | | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|-------|
| Hypothyroidism | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL | Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by a decrease in production of thyroid hormone by the thyroid gland. | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|--|--|-------|
| Endocrine disorders - Other, specify | Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
|--------------------------------------|---|---|--|--|-------|

| Gastrointestinal disorders | | | | | |
|--|--|---|---|--|-------|
| Adverse Event | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Colitis | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Abdominal pain; mucus or blood in stool | Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon. | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|-------|
| Diarrhea | Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline | Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline | Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements. | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|--|--|-------|
| Gastrointestinal disorders - Other, specify | Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
|---|---|---|--|--|-------|

RESUME

Introduction: Les immunothérapies, représentées par les anti-CTLA4 (Ipilimumab) et anti-PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab) constituent une révolution thérapeutique chez les patients présentant un mélanome métastatique. Leur bénéfice majeur en termes de survie peut s'obtenir au prix d'effets secondaires d'un nouvel ordre: les effets indésirables immunologiques (EII).

Objectif: Evaluer la toxicité immunologique croisée de l'Ipilimumab et des anti-PD1, c'est-à-dire le risque de récurrence d'un EII sévère (grade ≥ 3) à la reprise d'une seconde ligne d'immunothérapie.

Patients et méthodes: Etude observationnelle rétrospective multicentrique (CHU de Rouen, Amiens et Caen) ayant inclus les patients de stade III ou IV (AJCC) traités entre le 01/01/2011 et le 01/05/2017 de façon séquentielle par anti-CTLA4 et anti-PD1.

Résultats: 76 patients (39 hommes, 37 femmes) ont été inclus. L'âge médian au diagnostic était de 62.2 ans et le suivi minimum de 8 mois. Soixante-trois patients (82.9%) ont présenté au moins un EII dont 34 (44.7%) ≥ 1 EII sévère. Cinquante-huit patients ont reçu la séquence thérapeutique Ipilimumab/anti-PD1 : 14 (soit 24% de ce groupe) ont présenté un EII sévère sous Ipilimumab et 13 patients (22%) sous anti-PD1. Parmi eux, 2 patients ont présenté une toxicité sévère croisée affectant des organes différents : hypophysite de grade 3 puis néphropathie de grade 4/ hépatite de grade 4 puis colite de grade 4. Aucun des patients ayant présenté un EII sévère résolutif sous Ipilimumab n'a donc présenté de récurrence de sa toxicité immunologique initiale sous anti-PD1. Dix-huit patients ont reçu la séquence anti-PD1/Ipilimumab : 2 patients (11%) ont présenté un EII sévère sous anti-PD1 et 7 patients (39%) sous Ipilimumab. Deux patients ont présenté une récurrence de leur toxicité digestive dans une forme secondairement sévère (colites) mais aucun ayant présenté un EII sévère sous anti-PD1 n'a ensuite récidivé sous Ipilimumab. Il n'y a pas eu de recours à un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie systémique pour la prise en charge de ces EII.

Conclusion: Cette étude fournit donc des résultats rassurants concernant le risque de récurrence d'un EII sévère dans un schéma thérapeutique séquentiel d'immunothérapies.

Mots-clés : mélanome métastatique, immunothérapies, toxicité croisée