



Utilisation de l'immunothérapie par anti-PD-1 chez les sujets très âgés atteints de mélanome

Héloïse Barailler

► To cite this version:

Héloïse Barailler. Utilisation de l'immunothérapie par anti-PD-1 chez les sujets très âgés atteints de mélanome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02510761

HAL Id: dumas-02510761

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02510761>

Submitted on 18 Mar 2020

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.

Université de Bordeaux
UFR des SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3086

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2019 par

Héloïse BARAILLER
Née le 16 juin 1992 à Saint-Chamond (42)

Discipline : Dermatologie-Vénérologie

**Utilisation de l'immunothérapie par anti-PD-1 chez les sujets très
âgés atteints de mélanome**

Directrice de thèse
Madame le Professeur Anne PHAM-LEDARD

Rapporteur externe
Madame le Professeur Caroline GAUDY

Jury

Professeur Marie BEYLOT-BARRY	Président
Professeur Pierre SOUBEYRAN	Membre
Professeur Julien SENESCHAL	Membre
Docteur Caroline DUTRIAUX	Membre
Docteur Cécile MERTENS	Membre
Professeur Anne PHAM-LEDARD	Membre

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury,

Madame le Professeur Marie Beylot-Barry

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux

Madame Beylot-Barry, vous me faites un grand honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre apprentissage, votre encadrement et votre implication dans la formation des internes. Je vous remercie pour votre soutien dans mon projet d'assistantat partagé. C'est un grand honneur et un immense plaisir de pouvoir continuer à travailler dans votre prestigieux service pour les deux prochaines années.

Trouvez ici l'assurance de ma profonde reconnaissance et toute ma gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Anne Pham-Ledard

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Chère Liên, je te remercie de m'avoir accordé ta confiance dès mon premier semestre pour ce travail de thèse, et de m'avoir soutenue et accompagnée tout au long de ces 4 années d'internat. C'était un honneur et un immense plaisir de pouvoir travailler sous ta responsabilité. Je te remercie pour ta rigueur qui m'a permis de travailler sereinement malgré nos éloignements géographiques respectifs. Merci pour ton exigence bienveillante et pour ta formation auprès de tous les internes.

Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Pierre Soubeyran

Professeur des universités, Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie Médicale

Institut Bergonié, Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre du jury et d'apporter votre vision d'oncogériatre.

Veuillez croire en l'expression de ma plus haute considération.

Monsieur le Professeur Julien Seneschal

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux

Julien, je suis très honorée que tu fasses partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ces 4 années de formation à tes côtés, ainsi que pour ta disponibilité. J'espère pouvoir encore travailler à tes côtés les deux prochaines années.

Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et ma sincère gratitude.

Madame le Docteur Caroline Dutriaux

Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Caroline, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton écoute, ta patience et ta bienveillance auprès des patients. Je te remercie de tout ce que tu m'as appris en onco-dermatologie.

Crois en l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile Mertens

Praticien Hospitalier

Unité mobile d'Oncogériatrie

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Cécile, tu as été une aide précieuse tout au long de ce travail et je t'en remercie. Ton travail et ton expertise sont essentiels dans certaines situations d'onco-dermatologie et pouvoir travailler à tes côtés est un avantage de taille dans notre formation d'interne. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, pour ta patience et le temps que tu as consacré pour m'aider à comprendre et appréhender l'Onco-Gériatrie.
Crois en l'expression de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse,

Madame le Professeur Caroline Gaudy-Marqueste

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et je vous en remercie. Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir consacré du temps à sa lecture et à l'élaboration de votre rapport.

Trouvez ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Sans oublier,

Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre,

Madame Doutre, je vous remercie pour votre apprentissage en dermatologie tout au long de mon internat. Je reste admirative de l'étendue de vos connaissances ainsi que de votre dévouement et votre bienveillance auprès des patients et des internes. Croyez en l'expression de ma reconnaissance et mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Alain Taieb,

Monsieur Taieb, je vous remercie pour votre enseignement tout au long de ces quatre années. Trouvez ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Franck Boralevi,

Je vous remercie pour votre gentillesse et pour votre encadrement auprès des internes. Je suis ravie de pouvoir venir à l'hôpital des enfants l'année prochaine.

Madame le Docteur Brigitte Milpied,

Brigitte, merci pour ta bonne humeur et pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat, grâce aux nombreux avis pour lesquels je t'ai sollicité. Je suis émerveillée par l'étendue de tes connaissances en dermatologie. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi, et j'espère pouvoir continuer l'année prochaine !

Monsieur le Dr Olivier Cogrel,

Olivier, merci pour ce semestre de dermato-chirurgie. Tu es époustouflant dans ton domaine et je suis vraiment heureuse et consciente de la chance que j'ai de pouvoir me former à tes côtés. Merci pour ta rigueur, ta précision, ta technique, mais aussi pour tes boutades, tes taquineries et tes idées parfois farfelues. Sache que j'ai compris la leçon, je (ne) vivrai (pas) au-dessus de mes moyens !

Madame le Docteur Sorilla Prey,

Sorilla, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi. Merci pour ta bienveillance et ton aide pour tout, et surtout en informatique. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris.

Madame le Docteur Émilie Gérard,

Émilie, merci pour ta patience. Tu as été là dans mes premiers pas d'interne et je sais que ça n'a pas été évident. Merci pour tout ce que tu m'as appris, en commençant par mes premiers CRH, les premières soumissions au JDP jusqu'à la création d'un poster et la rédaction d'un article, tu m'as aidé dans toutes les étapes de mon internat et je t'en remercie. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Madame le Docteur Anne-Sophie Darrigade,

Merci Anne-Sophie pour ton aide et ton soutien au cours de mon internat. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi et j'ai aussi beaucoup appris. Je te remercie pour ton encadrement dans les travaux de DES et tout le reste. A très vite j'espère !

L'équipe martiniquaise : Docteur Baubion, Amazan et Ferrati et toutes les infirmières

Merci pour votre bonne humeur et votre accueil. J'ai passé 6 mois excellent et je vous remercie pour votre formation qui a vraiment été top !

L'équipe de dermatologie de Bayonne : Docteur Devaux et Charles

Merci pour votre compréhension pendant ces 6 mois, j'ai vraiment apprécié travailler avec vous.

L'équipe de dermatologie de Pau : Docteur Jouary et Salzes

J'ai beaucoup aimé mon semestre à Pau, merci pour votre encadrement et votre apprentissage.

Les attachés de dermato-chirurgie : Docteur Lalanne, Peyrot, Guillot, Amici, et Orlandini

Merci pour votre bonne humeur, vos sourires et votre formation. C'est un plaisir de pouvoir me former à vos côtés.

A tous les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH, secrétaires, attachés de recherche clinique du service de dermatologie et d'oncodermatologie, et à Mme Capella,

Merci pour votre travail, votre gentillesse, votre aide et votre soutien. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous et je suis ravie de pouvoir continuer durant les deux prochaines années.

A Cathy,

Merci pour ta bonne humeur et ton aide si précieuse. Profite bien de ta retraite maintenant !

A ma famille et aux proches,

A ma Maman,

Parce que cette thèse c'est un peu la tienne aussi. Merci pour ton soutien depuis toujours et encore plus ces 10 dernières années. Je te remercie pour ta générosité, ton amour et ta confiance à toute épreuve. Je suis tellement reconnaissante et impressionnée de tout ce que tu as fait et ce que tu continues de faire pour nous. Merci de me montrer qu'il est encore possible d'être une maman parfaite.

A mon Papa,

Merci pour l'immense soutien que tu m'as apporté durant ces années d'études. Merci pour toutes tes passions même si je crois que tu ne m'as transmis que celle du vin... Je te remercie aussi pour tous les voyages que nous avons pu faire qui nous ont ouvert l'esprit à tous. Merci pour toutes ces sorties course à pied dont je ne me lasserai jamais et qui me permettent toujours de décompresser.

A mon Frère, Armando, Little,

Mon grand frère, tu as toujours été là pour moi et je t'en remercie. Je suis très fière de toi : tu es maintenant un homme avec de vraies valeurs et tu sais les revendiquer ! Saches que je serai toujours là pour toi et je te soutiendrai quoi qu'il arrive.

A ma Sœur, Sœurette,

Merci pour tout ce que tu m'apportes : ton soutien, ton aide, ton réconfort et tout le reste. Je sais que tu n'as jamais douté de moi et je t'en remercie. Je suis vraiment heureuse de voir radieuse en tant que maman et femme maintenant. Tu es un modèle pour moi et je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A mon neveu chéri, Daniel

Mon Dani, merci pour ta joie de vivre et tes sourires qui me rendent complètement gaga. Je suis tellement impatiente de te voir grandir et de connaître tes frères et sœurs !

A Mathieu,

Merci de rendre ma sœur heureuse chaque jour. Je suis sûre que tu vas déchirer le Board, tu as déjà tout d'un grand chirurgien !

A mes grands-parents, Mamithé et Papithé

Je suis très heureuse que vous puissiez être là aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté : des jeux de société interminables en passant par la culture espagnole jusqu'à la rigueur infaillible de papy. Merci de continuer à réunir régulièrement toute la famille, c'est toujours des moments de bonheur que l'on partage ensemble.

A mes grands-parents, Mimane et Papi Joth,

Merci pour ces moments passés en famille. Je me souviens toujours des après-midis à grimper dans les arbres du parc. C'est toujours un plaisir de venir chez vous et de manger les bons petits plats de Mimane. Merci d'avoir fait le déplacement pour moi, c'est un très beau cadeau !

A Fred, Judith, Mahé, Julia, Hombeline,

Merci pour votre soutien et votre bonne humeur à toute épreuve. Merci pour tous ces moments improvisés qui sont toujours excellents. Je suis vraiment heureuse de vous voir présents aujourd'hui.

A Valé, Pascale, Flora et Antoine,

Merci pour tous ces moments passés ensemble. Merci d'avoir instauré les semaines de vélo, j'ai hâte de pouvoir revenir avec vous. Merci pour tous ces souvenirs d'enfance à faire les pitres (on ne citera qu'une bouillote poilue, ou encore des nains de jardin...). J'espère pouvoir vous voir plus souvent maintenant.

A Agnès, Xavier, Mathéo, Arthur et Léonie,

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Même si les moments sont rares, je suis toujours très contente de partager un moment avec vous. A bientôt à Annecy je l'espère.

A Geneviève, Nicolas, Adrien, Monique, Antoine & Roxane,

Merci pour votre accueil et votre grande générosité. C'est toujours un plaisir de passer des week-ends ensemble en Corrèze. Je vous remercie pour votre soutien, votre aide et aussi pour tous les bons petits plats !

A tous les amis de la famille : Armand & Geraldine, La Mollerie, les Choltou, les Roux, les Michaud...

Merci pour votre bonne humeur et tous ces moments partagés ensemble

A mes amis,

A Coco et Clem, mes amies de toujours : Merci pour tout ce que vous m'apportez. Merci pour toutes ces soirées et tous ces moments inoubliables. J'ai hâte de voyager encore avec vous. Quelques mots ne suffisent pas mais vous savez déjà tout !

Aux têtes de pines stéphanoises : Nono, Gus, Baptiste, Axel : Merci pour tous ces bons moments, ces souvenirs de lycée, ceux de la fac, les mariages et encore tous ceux à venir.

Aux copains du collège : Jules, bravo pour ton parcours ! A bientôt à Londres ! Benjamin, je suis ravie que tu sois maintenant bordelais. Merci pour ton soutien.

Au cercle des Coupelliers stéphanois : Tweety, Ririne, Manon, Max & Stull, Tim & ritou, Arthur, Mathou, Syad, Kim, Mona... A toutes nos années d'externat, ces aprem a la BU, ces semaines au ski et toutes ces soirées déjantées. Big up au trio infernal alias Marine et Tweet, fouilla qu'on en a des souvenirs...Merci à vous tous pour ce soutien mutuel. Hâte de tous vous revoir.

Aux beautés : Marie, Solw, Harmo, Clochtron, Solin, Blanche, Caca. Merci pour toutes ces soirées, aprèms, week-ends et autres...J'ai tellement d'excellents souvenir avec vous. A notre ligue anti-RCP, aux séances de sport et à tous ces commérages plus fous les uns que les autres ! C'est toujours un vrai plaisir quand on se retrouve, et je sais que ça va continuer. Marie et Soso, merci pour ces 6 mois de colloc de rêve gravés à tout jamais...

Aux Hug Life : Marie, Paupau, Charly, Pierre, Yannis, Paulo, Cadet, Jerem, Nico, Gaël, Laure et tous les autres... Merci pour ce premier semestre inoubliable et pour tout ce qu'on continue de faire ensemble.

A Baiona 2017 : Charlotte, Maia, Baptiste, Thibault, Laura, Flo, Ines & Quentin et tous les autres. Je garde de très bons souvenirs malgré les difficultés de ce semestre. Merci à tous pour votre aide et pour tous ces bons moments quand on arrive à se revoir.

Au voilier Martiniquais : Champo, Maxou, Lolette & Julien, PF. Je suis super contente de vous avoir connue et je passe toujours de trop bons moments avec vous, j'espère que ça durera ! A babord Ludoooooooo....

Aux Martiniquais : Éléonore & Adrien, Marie & Flo, Anna & Maxime, Christophe & Diane... Tellement de belles rencontres ! Merci pour tous ces moments passés dans un cadre paradisiaque... A très vite !

Aux palois : Ali, Raption & Vabreto, Merci pour votre bonne humeur, vivement les prochaines soirées avec vous !

Aux rencontres plus récentes : Pauline, merci pour ta bonne humeur et ces bons moments passés autour d'un verre à papoter. Maïlys et Elliot, merci pour toutes ces soirées, on passe toujours d'excellents moments avec vous ! Encore toutes mes félicitations pour votre parcours et votre magnifique Clovis !

A mes co-internes, collègues, chefs

A la meilleure promotion du monde dermatologique :

Alex, Adeline, Séverine et Marine. Connues aussi sous le nom de « la promo qui vend du rêve ».

Cet internat a été une vraie découverte au-delà du monde professionnel et c'est maintenant une vraie amitié qui nous lie. Merci d'avoir rendu cet internat si fluide. Je suis tellement heureuse de vous avoir rencontré. Merci pour tout ce que l'on partage et tous ces bons moments avec vous, notamment ces soirées filles où il y a comme certaines diraient ...« potentialisation » !!!! Je sais que l'on va encore en passer plein d'autres et j'ai hâte.

A Claire et Sophie, les chirurgiennes de choc

Merci les filles pour ces 6 mois, c'était vraiment une découverte ! Merci pour votre aide, votre bonne humeur infaillible, vos sourires, votre humour et ces bons moments au surf ! J'espère continuer à vous voir l'année prochaine.

Aux babies :

Marie (notre premier baby) Aurore, Camille et Ingrid, c'est toujours un plaisir de travailler avec vous et aussi de boire des verres en terrasses ! Merci pour votre joie de vivre vos sourires, vous êtes plutôt pas mal comme équipe vous aussi ;-).

Aux petits babies :

Paul, Dorine, Oriane et Alizé. Merci pour votre efficacité et votre bonne humeur. Vous êtes au top. Merci Dorine et Paul pour votre aide essentielle dans le cadre de ma thèse, je vous en dois une !

Aux mini babies :

Colin, Pauline, Marie, Alyssa et Coline

Vos premiers pas en dermatologie sont plus que réussis. J'espère passer encore de bons moments avec vous.

Aux antillais :

Océane, Anne-Laure, Carl, Thomas, Julie, Mélissa, Nicolas...

C'était vraiment un plaisir de travailler avec vous. J'espère que l'on partagera encore des moments ensemble.

Aux co-internes devenus vieux :

Léa tu es pour moi un exemple de travail et de rigueur. Merci pour tous les conseils et l'aide que tu apportes aux internes. Bon courage pour l'année prochaine.

Diane, merci pour ton sourire, ta bonne humeur et ta disponibilité. C'est toujours un plaisir de pouvoir travailler avec toi.

Maïana, Anne-Louise, Victoire Muriel et Laure : Merci pour votre aide et votre soutien !

Maïana, merci pour ce semestre à Bayonne où je garde tellement de beaux souvenirs.

Laure, bravo pour ton parcours. Je garde un excellent souvenir de notre stage de consultation et je suis contente de pouvoir travailler un peu avec toi l'année prochaine.

A Cyril, Merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ce semestre.

A Alice, j'ai passé un super semestre avec toi. Merci pour tous ces moments partagés !

A tous les internistes, et autres de passages dans le service :

Aude, Juliette, Ayoub, Cédric, Matthias, et tous les autres. C'était top de travailler avec vous.

A l'équipe de l'unité 18 : Virginie, Marion, Lola, Alex, Benjamin, Axel, et tous les autres :

J'ai passé 6 mois super avec vous, vous êtes vraiment une équipe au top du top ! Merci pour tout !

Et à tous ceux que j'ai pu oublier...

A Bastien,

Le seul et l'unique.

Merci d'être là.



Table des matières

INTRODUCTION.....	20
I] Mélanome et sujet âgé	20
A. Épidémiologie	20
B. Caractéristiques cliniques.....	20
C. Caractéristiques histologiques.....	21
a. Définition	21
b. Classification anatomo-clinique.....	21
D. Classification et pronostic	23
II] Prise en charge du mélanome métastatique ou localement avancé non résécable en 2019.....	25
A. Algorithme de prise en charge	25
B. Immunothérapie.....	26
a. Anti-CTLA-4 : Ipilimumab.....	26
i. Mécanisme d'action	26
ii. Données d'efficacité	27
iii. Modalités d'administration et surveillance.....	27
iv. Effets indésirables.....	28
v. Actualités	28
b. Anti-PD-1 : nivolumab et pembrolizumab.....	29
i. Mécanisme d'action	29
ii. Données d'efficacité	30
iii. Modalités d'administration	31
iv. Effets indésirables des anti-PD-1	32
1. Type d'effets indésirables	32
2. Classification CTCAE.....	34
3. Modalités de prise en charge.....	34
C. Thérapies ciblées	35
a. Mécanisme d'action	35
b. Molécules disponibles.....	36
c. Données d'efficacité.....	37
D. Chimiothérapies	37
III Système immunitaire du sujet âgé	38
A. Rappel sur la réponse immunitaire normale.....	38
B. Concept d'immunosénescence	39
C. Anomalies biologiques liées à l'âge.....	40
a. Barrière épithéliale	40
b. Cellules souches hématopoïétiques (CSH)	40
c. Involution thymique	41
d. Cellules de l'immunité innée	41
e. Cellules de l'immunité spécifique.....	42
i. Les lymphocytes T	43
ii. Les lymphocytes B.....	44
f. Cytokines pro inflammatoires.....	45

D. Répercussions cliniques	45
a. Infection	45
b. Vaccinations.....	45
c. Cancers	46
E. Application et conséquence de l'immunosénescence dans l'immunothérapie.....	46
IV] Prise en charge du mélanome métastatique chez le sujet âgé : quelle place pour l'immunothérapie ?	48
A. État des connaissances actuelles	48
B. Spécificité du sujet âgé et immunothérapie.....	49
a. Polymédication et interactions médicamenteuses	49
b. Vigilance et surveillance des effets indésirables.....	50
c. Impact sur la qualité de vie	51
V] Évaluation oncogériatrique standardisée.....	52
A. Définition	52
B. Implications cliniques et répercussions.....	54
C. Exemple d'études sur l'immunothérapie dans la population âgée	55
a. Cancer du poumon	55
b. Carcinome urothélial.....	56
ARTICLE : ETUDE RETROSPECTIVE.....	57
ARTICLE : ETUDE PROSPECTIVE	77
DISCUSSION	118
I. Limites des articles	118
A. Choix de l'âge	118
B. Hétérogénéité de la population.....	118
C. Comorbidités et état général.....	120
II. Avenir de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique	120
A. Combinaison immunothérapie et thérapie ciblée.....	121
B. Traitement séquentiel	122
C. Double immunothérapie	122
D. Enjeu économique	123
III. Conclusion.....	124
BIBLIOGRAPHIE	125
ANNEXE	148

ABBREVIATIONS

ADL/IADL	(Instrumental) Activities of Daily Living
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BRCA2	Breast cancer 2
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CHU	Centre hospitalier universitaire
CD-28	Cluster of differentiation 28
CTC-AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EI	Effet indésirable
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug administration
GDS	Geriatric Depression Scale
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IL-1b	Interleukin-1b
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut national du Cancer
LB	Lymphocytes B
LDH	Lactate déshydrogénase
LT	Lymphocytes T
MAP	Mitogen-activated protein
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MNA	Mini Nutritional Assessment
NK	Natural Killer
OR	Odds ratio
PD-1	Programmed cell death protein 1
PDL-1	Programmed death-ligand 1
RAS	Rat sarcoma
SMR	Service médical rendu
TCR	T Cell Receptor
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
UCOG	Unité de Coordination d'Onco-Gériatrie

FIGURES

Figure 1 : Caractéristiques cliniques des différents types de mélanome. Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux.....	23
Figure 2 : Huitième classification de l’AJCC (2017)	24
Figure 3 : Stades de la maladie selon la huitième édition de la classification de l’AJCC (2017)	25
Figure 4 : Mécanisme d’action de l’ipilimumab, selon Ileana et al.....	27
Figure 5 : Mécanisme d’action du pembrolizumab, d’après Ileana et al.....	30
Figure 6 : Principales voies de signalisation intervenant dans le mélanocyte normal ou malin : la voie PI3 K/AKT, à gauche, et la voie des MAPKinases, à droite, d’après Charles et al.....	36
Figure 7 : Réponse immunitaire primaire normale suite à une stimulation antigénique vaccinale (d’après Lang et al).....	39
Figure 8 : Réponse immunitaire adaptative, d’après Berrut et al.....	43

INTRODUCTION

I] Mélanome et sujet âgé

A. Épidémiologie

Le mélanome est un cancer cutané développé aux dépens des mélanocytes. Le mélanome cutané représente respectivement 3,8 % et 4,0 % de l'ensemble des cancers incidents masculins et féminins¹. Chez l'homme et la femme, l'incidence du mélanome est en forte augmentation depuis 1980, avec toutefois un léger ralentissement de la croissance depuis 2005², possiblement secondaire aux campagnes de prévention. L'âge médian au diagnostic est de 62 ans chez l'homme et 54 ans chez la femme³. Plus d'un quart des mélanomes diagnostiqués en France métropolitaine touchent des sujets de plus de 75 ans⁴, avec 2500 nouveaux cas par an en 2013 chez les personnes de plus de 75 ans¹. Le taux de survie nette (survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié) à 10 ans est seulement de 66% dans cette population âgée, contre 87% chez les plus jeunes¹.

Chez le sujet âgé, le pronostic du mélanome semble être moins bon que chez le sujet jeune⁵. En effet, il a été prouvé que l'âge était un facteur de mauvais pronostic du mélanome⁶. Selon une étude française de 2013, plusieurs éléments pourraient l'expliquer : premièrement les caractéristiques intrinsèques du mélanome, avec des mélanomes plus épais chez le sujet âgé, et des sous-types plus agressifs. Deuxièmement, la prise en charge spécifique avec un taux plus fréquent de marges chirurgicales insuffisantes lors des exérèses, et un délai de chirurgie plus long par rapport aux sujets jeunes⁷.

B. Caractéristiques cliniques

Quatre-vingt-dix pourcents des mélanomes sont des mélanomes cutanés. Du fait de la présence de mélanocytes sur les muqueuses et dans plusieurs autres organes comme l'œil, la moelle épinière, les muqueuses digestives et génitales, ceux-ci peuvent également être le siège d'un mélanome. Cliniquement, le mélanome se présente généralement comme une lésion pigmentée hétérogène. En cas d'atteinte évoluée il est de diagnostic facile, mais les formes achromiques ou débutantes peuvent être trompeuses.

Des critères d'aide au diagnostic ont été proposés par l'American Cancer Society. Il s'agit des

critères ABCDE⁸ (Asymétrie, **B**ords irréguliers, **C**ouleur, **D**iamètre supérieur à 6 mm et **É**volution rapide). La dermoscopie est un outil utilisé en pratique courante comme aide au diagnostic clinique⁹. La vidéo-dermoscopie et la microscopie confocale peuvent également être utiles¹⁰. Néanmoins, seule l'analyse histologique permet de confirmer le diagnostic de mélanome.

C. Caractéristiques histologiques

a. Définition

L'examen histologique permet d'affirmer la nature mélanocytaire du mélanome et de confirmer la malignité de la tumeur.

L'examen histologique permet de mesurer l'épaisseur du mélanome, ou indice de Breslow, qui est le principal facteur pronostic. Cet indice va notamment permettre de définir les marges d'exérèse nécessaires lors de la reprise chirurgicale. La présence d'une ulcération et l'index mitotique sont aussi des facteurs pronostiques histologiques importants à prendre en compte. Le risque métastatique est d'autant plus élevé que l'invasion est profonde.

Dans une cohorte française de 1621 patients atteints de mélanome, dont 487 concernant des patients de plus de 70 ans, ces derniers étaient atteints de mélanomes présentant des indices de Breslow plus élevés (2.34 vs 1.35 mm ; $p < 0.001$) et le caractère ulcéré était plus fréquent (20.9% vs 12.4%; $p < 0.001$, se traduisant par une plus forte proportion de stade T3 et T4 par rapport aux sujets de moins de 70 ans (36.7% des cas vs 20.1%) et par conséquent un risque d'évolution métastatique et de décès spécifique plus important⁷.

b. Classification anatomo-clinique

Plusieurs formes sont définies¹¹ :

- Le mélanome superficiel extensif (SSM) qui représente 60 à 70% des mélanomes, avec une croissance horizontale puis verticale (figure 1A et 1B). Il est localisé préférentiellement sur les zones photo-exposées. Il apparaît de novo ou sur nævus préexistant.
- Le mélanome nodulaire dont l'extension est verticale, évoluant directement en

profondeur (figure 1E). Représentant 5% des mélanomes¹², il touche préférentiellement les hommes âgés avec un plus haut risque métastatique lié à sa croissance rapide¹³.

- Le mélanome acro-lentigineux, d'évolution horizontale lente, représentant 2 à 10% des mélanomes¹⁴ (figure 1D). Il survient essentiellement chez les patients à peau noire, au niveau palmo-plantaire.
- Le mélanome de Dubreuilh ou lentigo malignant melanoma (LMM), d'évolution horizontale lente, représente 5 à 10% des mélanomes¹⁵ (figure 1C). Il touche les personnes âgées en zones photo-exposées, principalement au niveau du visage.
- Le mélanome muqueux, d'évolution lente, représente 1% des mélanomes¹⁶. Il peut toucher la muqueuse orale, nasale et uro-génitale. Le diagnostic est souvent retardé, par conséquent le pronostic est sombre.
- Le mélanome desmoplastique qui est rare¹⁷. Il est souvent achromique et se développe sur le visage ou le cou, zones exposées de manière chronique aux rayonnements ultra-violets.

Dans la cohorte française de 1621 patients atteints de mélanomes, il existait une plus forte proportion de sous-types histologiques nodulaires, acro-lentigineux et de mélanomes de Dubreuilh chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec une topographie plus fréquente au niveau de la tête et du cou (29.4% vs 8.7% ; $p < 0.001$)⁷. Il existait aussi un taux plus important de mélanome desmoplastique chez les patients âgés, avec un risque plus élevé de récurrence locale et de métastase¹⁸.

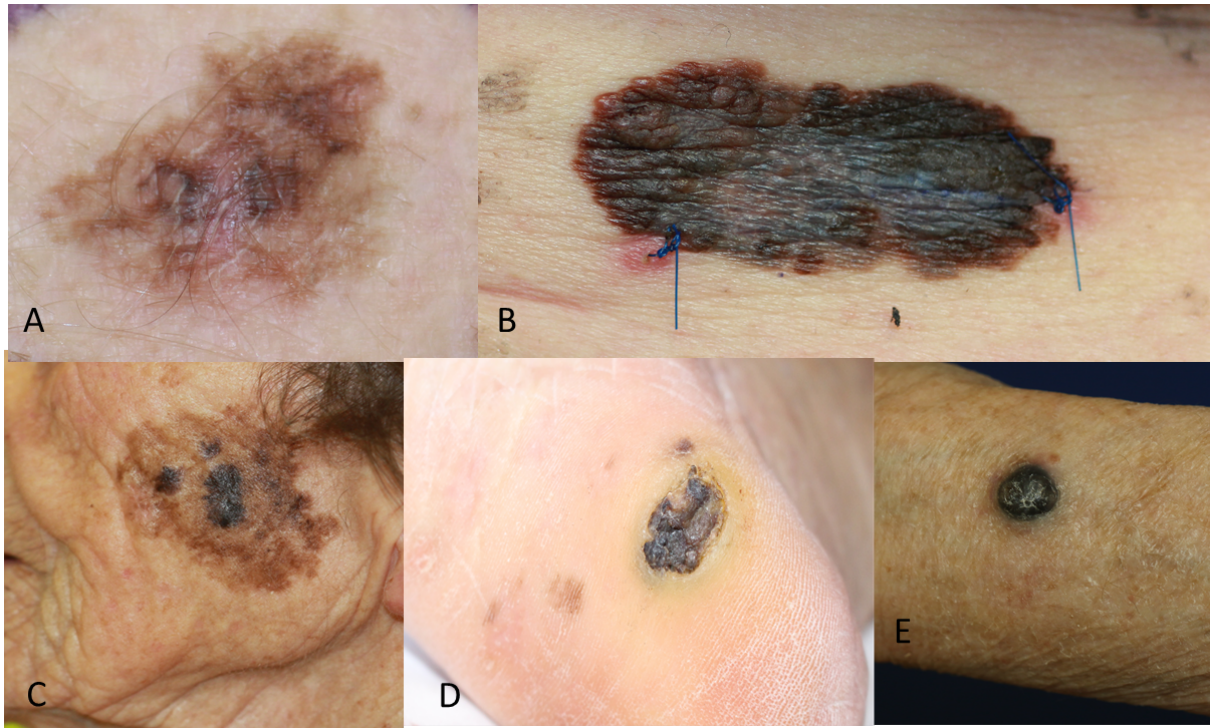


Figure 1 : Caractéristiques cliniques de différents types de mélanome. Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux. A) et B) Mélanomes type SSM, C) Mélanome de Dubreuilh, D) Mélanome acrolentigineux E) Mélanome nodulaire.

D. Classification et pronostic

Après l'analyse histologique et les examens complémentaires, les mélanomes sont classés selon la classification TNM de la 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (figure 2)¹⁹. Cette classification prend en compte les caractéristiques de la tumeur (classification T) avec l'indice de Breslow et la présence ou non d'ulcération, l'atteinte ou non du ganglion sentinelle, le nombre d'adénopathie ainsi que leur taille (classification N) et la présence ou non de métastases à distance, ainsi que le taux de LDH (classification M). Cela permet de classer les mélanomes en 4 stades, corrélés au pronostic ce qui permet d'adapter la prise en charge thérapeutique. Il s'agit d'une classification pronostique basée sur les courbes de survie. Le stade I correspond à un mélanome localisé, le stade II à un mélanome épais et/ou ulcéré, le stade III à un envahissement locorégional (métastases ganglionnaires ou métastases cutanées en transit), le stade IV à des localisations métastatiques à distance.

<u>Tumeur primitive</u>		
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération
Tx	Épaisseur ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome in situ	
T1	≤ 1mm <0,8mm < 0,8mm 0,8-1 mm	T1 ulcération non spécifiée T1a sans ulcération T1b avec ulcération T1b avec ou sans ulcération
T2	> 1,0- 2,0 mm	T2 ulcération non spécifiée T2a sans ulcération T2b avec ulcération
T3	> 2,0- 4,0 mm	T3 ulcération non spécifiée T3a sans ulcération T3b avec ulcération
T4	> 4,0 mm	T4 ulcération non spécifiée T4a sans ulcération T4b avec ulcération
<u>Ganglions lymphatiques régionaux</u>		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
Nx	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	
N0	Pas de ganglion	Non
N1	1 ganglion infra-clinique	N1a : non
	1 ganglion clinique Pas de ganglion métastatique régional	N1b : non N1c : oui
N2	2 à 3 ganglions infra-cliniques 2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2a : non N2b : non N2c : oui
N3	≥ 4 ganglions infra-cliniques OU ≥ 4 ganglions dont au moins un clinique ou conglomérat d'adénopathies OU ≥ 2 ganglions infra cliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3a : non N3b : non N3c : oui
<u>Métastases à distance</u>		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	
M1a	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	M1A : non connu M1A (0) : normal M1A (1) : élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1a	M1B : non connu M1B (0) : normal M1B (1) : élevé
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans site M1a ou M1b	M1C : non connu M1C (0) : normal M1C (1) : élevé
M1d	Métastases du SNC avec ou sans site M1A, M1B ou M1c	M1D : non connu M1D (0) : normal M1D (1) : élevé

Figure 2 : Huitième classification de l'AJCC (2017)¹⁹

Stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T2b T3a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a/b – T2a	N1a N2a	M0
IIIB	T1a/b – T2a T2b T3a	N1a N2b N1b/c	
IIIC	T0 T1a – T3a T3b – T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a /b/c Tout N≥1 N1a – N2c	
IIID	T4b	N3a-N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 3 : Stades de la maladie selon la huitième édition de la classification de l’AJCC (2017)¹⁹

II] Prise en charge du mélanome métastatique ou localement avancé non résécable en 2019

A. Algorithme de prise en charge

Au stade localement avancé non résécable et métastatique à distance (stades III et IV de la classification AJCC¹⁹), la prise en charge repose sur des traitements systémiques. Depuis l’avènement des thérapies ciblées et de l’immunothérapie (anti-CTLA-4 et anti-PD-1), le traitement du mélanome métastatique connaît une véritable révolution. Les dernières recommandations de 2017, publiées en accord avec l’Institut National du Cancer, recommandent d’utiliser les outils du plan Cancer suivants, avant la mise en place d’un traitement systémique²⁰ :

- Discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Remise d’un plan personnalisé de soins au patient
- Consultation d’annonce dédiée avec oncologue référent
- Mise en place de soins de support.

Avant toute décision de traitement systémique, la réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de *BRAF* V600 doit être systématique. Elle peut être réalisée sur la biopsie d'une métastase, d'une adénopathie, ou à défaut sur la tumeur primitive. Le traitement est guidé par la présence ou l'absence de la mutation *BRAF* V600.

En l'absence de mutation *BRAF* V600, le traitement de première ligne est l'immunothérapie avec les anticorps anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) puis l'ipilimumab (anti-CTLA-4) en 2^{ème} ligne (actuellement non remboursé) et enfin par la chimiothérapie en 3^{ème} ligne. Une association nivolumab et ipilimumab peut être proposée en 1^{ère} ligne chez les patients en bon état général avec peu de comorbidités et en l'absence d'atteinte cérébrale non contrôlée. En cas de présence de la mutation *BRAF* V600, le traitement de 1^{ère} ligne est la thérapie ciblée avec une association anti-BRAF et anti-MEK, puis les anti-PD-1 et l'ipilimumab (actuellement non remboursé) respectivement en 2^{ème} et 3^{ème} ligne. En cas de masse tumorale limitée et d'évolution lente, l'utilisation d'anti-PD-1 peut être proposée en 1^{ère} ligne (Annexe 1).

B. Immunothérapie

a. Anti-CTLA-4 : Ipilimumab

i. Mécanisme d'action

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique : CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4). Le CTLA-4 est exprimé seulement à la surface des lymphocytes T. Il inhibe l'activité du CD-28 qui est un co-récepteur activateur du lymphocyte T²¹. L'ipilimumab permet une régulation précoce de l'activation des lymphocytes naïfs au sein des ganglions en bloquant le signal inhibiteur du CTLA-4. En effet, pour que la réponse immunitaire se réalise, il est nécessaire d'avoir deux signaux d'activation entre la cellule T (récepteur TCR et CD28) et la cellule présentatrice d'antigène (MHC et complexe B7). Le récepteur CTLA-4 se lie au complexe B7 à la place du CD28 pour inhiber l'activation lymphocytaire²². L'ipilimumab va bloquer le récepteur CTLA-4, l'effet thérapeutique attendu étant de lever l'inhibition exercée sur les lymphocytes T. En se liant au récepteur CTLA-4, l'ipilimumab bloque donc un frein physiologique du système immunitaire, visant à augmenter le nombre de cellules T effectrices qui se mobilisent pour l'attaque immunologique directe contre les cellules tumorales²³.

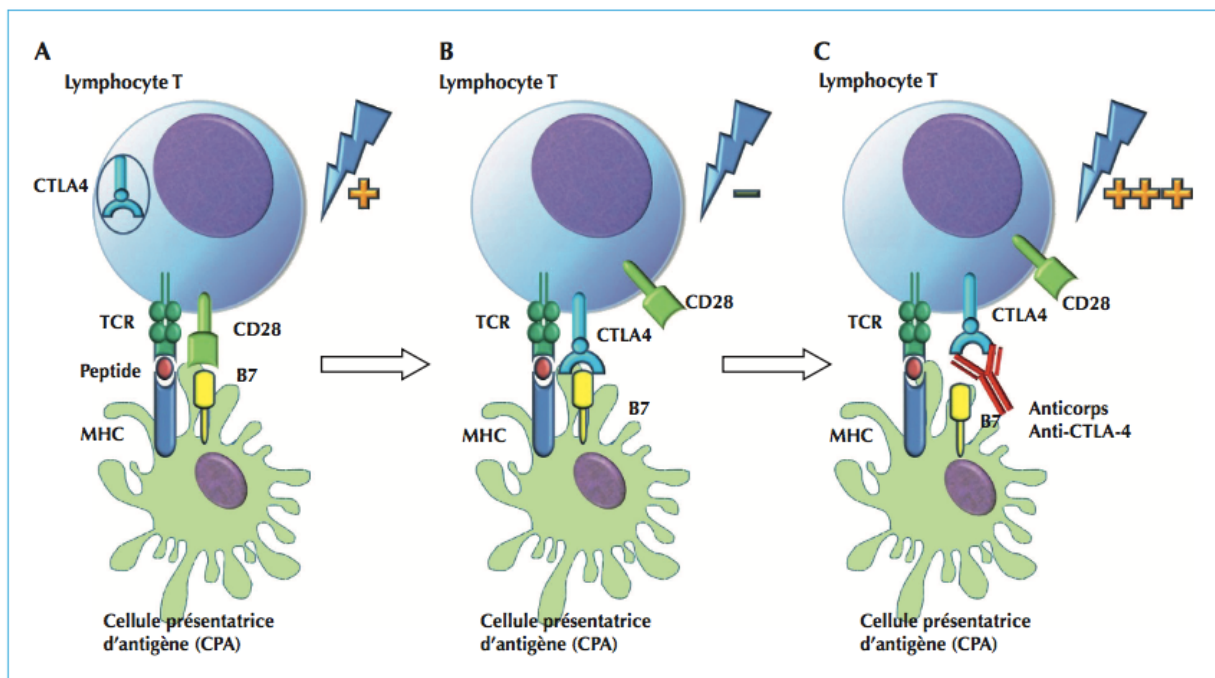


Figure 4 : Mécanisme d'action de l'ipilimumab, selon Ileana et al.²⁴

ii. Données d'efficacité

L'ipilimumab a été la première molécule à augmenter la médiane de survie globale dans le mélanome métastatique²⁵. Dans l'étude de phase III publiée en 2010, le taux de réponse objective à l'ipilimumab était de 10 à 15%, avec une amélioration de la survie globale de 10,1 mois²⁶. Dans une analyse récente sur 1861 patients, la survie globale médiane était de 11,4 mois avec un maintien en plateau chez 21% des patients à 3 ans, indiquant donc un bénéfice au long cours pour une petite proportion des malades²⁷. En effet, les patients en vie à trois ans ont une probabilité de survie quasiment inaltérée jusqu'à dix ans, même s'ils ne sont pas en rémission complète.

iii. Modalités d'administration et surveillance

L'ipilimumab a reçu l'AMM dans le mélanome métastatique en première ligne en juillet 2011. Il a été développé par les laboratoires Bristol-Myers-Squibb (Yervoy®). Il est administré par voie intraveineuse à la posologie de 3mg/kg toutes les 3 semaines sur une durée de 90

minutes pour 4 perfusions au total. Un scanner de réévaluation est réalisé à 12 puis 16 semaines du début du traitement puis toutes les 12 semaines.

iv. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'ipilimumab tous grades confondus surviennent chez environ 60% des patients dont 10 à 15% d'effets indésirables sévères (grade 3-4)²⁶. Il s'agit principalement de toxicités immunologiques telles que²⁸:

- Des lésions cutanées : prurit, éruption cutanée, rash acnéiforme survenant chez 40% des patients. Un traitement symptomatique par anti histaminiques et dermocorticoïdes peut être introduit²⁹. Des réactions à type de syndrome de Stevens-Johnson ont aussi été décrites³⁰. L'apparition d'un vitiligo est également fréquemment rapportée.
- Des diarrhées et/ou colites survenant chez 27 à 31% des patients avec 5 à 20% d'effet indésirable grade 3 ou 4³¹. Le risque de perforation intestinale peut aller jusqu'à 0,5%³².
- Des endocrinopathies à type de thyroïdite et hypophysite, qui surviennent chez 7,6% des patients. La prise en charge consiste en une substitution orale en cas d'hypothyroïdie ou d'insuffisance hypophysaire³³.
- Des hépatites surviennent chez 4% des patients dans un délai de 8 à 12 semaines. Elles se traduisent par une élévation des transaminases et peuvent nécessiter un arrêt permanent ou temporaire du traitement, ainsi que l'introduction de traitement immunosuppresseurs³⁴.
- Des pneumopathies interstitielles, des neuropathies périphériques, des pancréatites ou encore des néphrites interstitielles...

v. Actualités

Le 7 juin 2017, la Haute Autorité de Santé a publié une mise au point sur la réévaluation de la SMR et de l'ASMR concernant l'Ipilimumab³⁵. En prenant compte de l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab dans les situations où il est désormais utilisé, la commission a considéré que l'ipilimumab n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique ou non résécable, qui comporte la

chimiothérapie et les soins de support. Le traitement n'est donc plus remboursé en monothérapie depuis mars 2018. Il a reçu l'AMM en première ligne en combinaison avec le nivolumab en mai 2017 uniquement chez les patients ECOG 0 - 1, dont la tumeur est *BRAF* non mutée, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

b. Anti-PD-1 : nivolumab et pembrolizumab

i. Mécanisme d'action

Les anti-PD-1 (anti-programmed cell death-1), représentés par le nivolumab et le pembrolizumab dans le mélanome, sont des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG4 qui se lient au récepteur PD-1 et qui bloquent son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Ce sont des points de contrôle du système immunitaire ou « immune checkpoints », de même que les antigènes CTLA-4³⁶. Contrairement aux anti-CTLA-4, le rôle de la voie PD-1 n'est pas d'intervenir à la phase initiale d'activation du lymphocyte T mais plutôt de réguler les réponses inflammatoires dans les tissus périphériques, par le biais des cellules T effectrices. Le ligand PDL-1 se trouve principalement sur les cellules présentatrices d'antigène, mais peut aussi être exprimé par la tumeur ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, que ce soit de façon induite par les signaux inflammatoires, ou de façon innée via l'activation d'une voie de signalisation oncogénique³⁷. L'expression de PD-1 et de PD-L1 est sous le contrôle des cytokines inflammatoires³⁸. Le blocage du PD-1 avec son ligand va permettre de lever le signal inhibiteur sur les lymphocytes T et donc d'activer la réponse anti-tumorale³⁹.

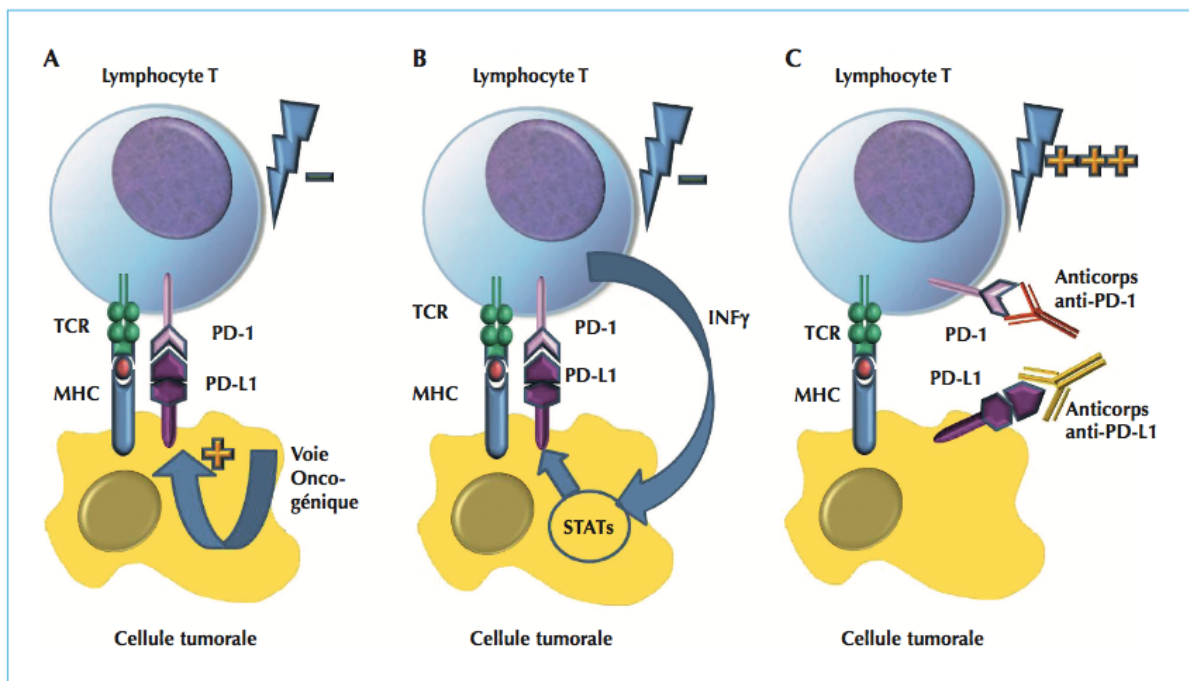


Figure 5 : Mécanisme d'action du pembrolizumab, d'après Ileana et al²⁴.

ii. Données d'efficacité

Les anti-PD-1 ont permis d'améliorer la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de mélanomes de stade III et IV indépendamment du statut *BRAF*. En effet, en 2010 la survie globale à 5 ans était <20% avec une survie médiane de 6,2 mois sous traitement pour les mélanomes stades IV⁴⁰. Dans l'étude de phase III comparant le nivolumab versus la dacarbazine dans le traitement du mélanome métastatique, la survie sans progression pour le nivolumab était de 5,1 mois avec un taux de survie à 1 an de 72,9%⁴¹. Dans l'étude de phase III comparant le pembrolizumab à l'ipilimumab, la médiane de survie sans progression était estimée à 6,9 mois⁴². Le taux de réponse objective (incluant réponse complète et réponse partielle) était de 33,7% pour le pembrolizumab ($p < 0,001$ vs ipilimumab)⁴³ et de 40% pour le nivolumab⁴¹. Les derniers résultats montrent un effet prolongé sur le long terme, avec un taux de survie globale à 3 ans de 52% et une médiane de survie globale de 37,6 mois pour le nivolumab⁴⁴. Le taux de survie globale à 4 ans était de 42% pour le pembrolizumab⁴⁵.

Une étude a été menée pour évaluer l'efficacité du nivolumab en cas de poursuite du traitement malgré une progression tumorale initiale. Vingt-huit pourcents des patients traités

malgré progression présentaient une réponse significative et le délai médian de réponse après progression était de 1.4 mois IC 95% [0.2-7.0]⁴⁶.

iii. Modalités d'administration

A ce jour deux molécules anti-PD-1 ont l'AMM en France pour la prise en charge du mélanome stade III ou IV, non résécable :

- Le nivolumab (Opdivo®), développé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, a obtenu l'AMM en juin 2015 pour le mélanome métastatique ou non résécable à la posologie de 3mg/kg toutes les 2 semaines. Il a désormais l'AMM dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome rénal à cellules claires, le lymphome hodgkinien, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et le carcinome urothélial. Depuis mars 2018, le nivolumab peut être prescrit à la dose fixe de 240mg toutes les 2 semaines ou 480mg toutes les 4 semaines, avec une efficacité semblant comparable et l'absence de majoration des effets indésirables par rapport à la posologie habituelle⁴⁷.
- Le pembrolizumab (Keytruda®) développé par le laboratoire Merck, est autorisé en Europe depuis le 17 juillet 2015 et commercialisé en France depuis le 14 septembre 2015 pour la prise en charge du mélanome métastatique ou non résécable à la posologie de 2mg/kg toutes les 3 semaines. Depuis 2018, le traitement peut être prescrit à la dose de 200mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse de 30 minutes⁴⁸ et plus récemment à la dose fixe de 400mg toutes les 6 semaines.

La question de la durée du traitement reste une problématique. Les conclusions de l'étude KEYNOTE-001 montrent que 97% des patients en réponse complète étaient toujours en rémission après arrêt du traitement avec un délai médian de suivi de 10 mois ⁴⁹. Dans l'étude KEYNOTE-006, 91% des patients qui avaient arrêté le pembrolizumab après deux ans de traitement (conformément au protocole défini) étaient stables, après un suivi médian de 9 mois⁵⁰. Enfin, les données en vie réelle concernant le pembrolizumab montrent que 95% des patients qui avaient arrêté leur traitement (durée de traitement médian de 55 semaines) étaient toujours en rémission après une médiane de suivi de 26 semaines depuis la dernière perfusion⁵¹. Une étude rétrospective parisienne a étudié le risque de rechute après l'arrêt des anti-PD-1 chez les patients en rémission complète. Le traitement était arrêté en cas de rémission complète

confirmée par deux scanners à 3 mois d'intervalle et une TEP-TDM. Les patients étaient suivis avec une imagerie tous les 3 mois. Il n'existait pas de rechute précoce après un arrêt des anti-PD-1 pour les 12 patients étudiés, avec une durée médiane de suivi après traitement de 8 mois [3-11]⁵². Une autre étude a montré 3 rechutes sur 29 patients ayant arrêté les anti-PD-1 après une réponse complète, avec une durée médiane de suivi de 8 mois après l'arrêt du traitement⁵³. En mars 2019 a été publiée une étude en vie réelle européenne et australienne concernant l'arrêt des anti-PD-1 chez des patients atteints de mélanome métastatique ayant stoppé (pour effet indésirable limitant la poursuite du traitement ou pour maladie contrôlée). Avec un suivi médian de 18 mois après l'arrêt du traitement, 78% des patients n'avaient pas re-progressé. La survenue d'une re-progression après arrêt de l'immunothérapie était moins fréquente chez les patients en réponse complète (14%) que chez ceux qui étaient en réponse partielle (32%) ou seulement stables au moment de l'arrêt de l'immunothérapie (50%)⁵⁴. Ces éléments poussent à penser que l'effet de l'immunothérapie par anti-PD-1 peut être prolongée même après l'arrêt du traitement, au moins chez certains patients. Néanmoins il n'existe actuellement pas de recommandations sur la durée du traitement optimal en cas de réponse ou de stabilité de la maladie.

iv. Effets indésirables des anti-PD-1

1. Type d'effets indésirables

L'immunothérapie, et notamment les anti-PD-1, peut avoir des effets indésirables, le plus souvent peu graves et gérables, que l'on sépare de manière consensuelle en effet indésirable d'origine immunologique ou non immunologique. La tolérance de l'immunothérapie anti-PD-1 est acceptable et est meilleure que celle de la chimiothérapie⁵⁵ ou que celle observée sous ipilimumab, cependant parfois des EI graves peuvent survenir et être problématiques.

Les effets indésirables non immunologiques peuvent être représentés par des EI liés à la perfusion (hypotension, rougeur, frissons), par une fatigue intense, par une baisse d'appétit ou encore des céphalées. Ils peuvent être fréquents, avec 28% d'effet indésirable à type d'asthénie reporté chez les patients traités par pembrolizumab⁵⁶, mais souvent temporaires et ne nécessitant pas d'arrêt de traitement.

Les effets secondaires d'ordre immunologique sont liés à l'activation du système immunitaire contre les cellules normales de l'organisme et peuvent ainsi être à l'origine de symptômes auto-immuns ou de pathologies inflammatoires⁵⁷. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Les endocrinopathies d'origine immunologique, représentées principalement par les hypophysites, les dysfonctions thyroïdiennes, et les diabètes. Ces effets indésirables nécessitent une prise en charge spécialisée en urgence³³. Chez les patients traités par nivolumab, l'incidence des troubles thyroïdiens (hypo ou hyperthyroïdie) était de 9.6% des patients, avec un délai médian de survenue de 2,8 mois⁴¹. Pour le pembrolizumab, l'incidence des hypophysites était de 0.6%, celle de l'hypothyroïdie de 8.5% et celle de l'hyperthyroïdie de 3.4%. Le diabète induit survenait chez 0.2% des patients⁴².
- La colite d'origine immunologique révélée par des diarrhées, des douleurs abdominales et/ou la présence de mucus ou de sang dans les selles, est un effet indésirable fréquent sous anti-PD-1. L'incidence des diarrhées chez les patients traités par nivolumab est de 13.1% avec une majorité de grade 1 ou 2⁴¹. Concernant le pembrolizumab, les colites surviennent chez 1.7% des patients, avec une majorité d'effets grade 1-2⁴².
- L'hépatite d'origine immunologique se traduit par une augmentation des transaminases ou de la bilirubine totale. Chez les patients traités par nivolumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,7% sans effet grade 5 rapporté⁴¹. Le délai médian de survenue était de 2,1 mois. Concernant le pembrolizumab, les hépatites d'origine immunologiques survenaient dans 0.7% des cas⁵⁶.
- Les pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique : 1.5% des patients traités par nivolumab pour un mélanome, présentaient une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, avec un délai médian de survenue de 3.6 mois [0.2-9.6]⁴¹. Dans les études sur le pembrolizumab, il existait une incidence de 3.4% de pneumopathie d'origine immunologique dont certains cas grade 5⁵⁶. L'atteinte pulmonaire se manifeste cliniquement par une toux, une dyspnée, une hypoxie, et radiologiquement par des modifications scanographiques telles que des opacités focales en verre dépoli ou des infiltrats localisés⁵⁸.
- Les néphrites et dysfonctions rénales d'origine immunologique se manifestent par des augmentations asymptomatiques de la créatininémie. Il s'agit d'atteintes de type tubulo-intersticielles. L'incidence chez les patients traités par nivolumab est de 2.8% et de 0.3% chez les patients traités par pembrolizumab⁵⁶.

- Les effets indésirables cutanés d'origine immunologique sont aussi décrits⁵⁹, avec des rash, prurit, vitiligo, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou encore maladie bulleuse auto-immunes telles que des pemphigoïdes bulleuses⁶⁰. 26.4% des patients ont présenté un rash cutané sous nivolumab avec un délai médian de survenue de 1.4 mois et un délai médian de résolution de 17.1 semaines⁴¹.
- D'autres effets indésirables d'origine immunologiques ont été décrits, notamment des pancréatites, des uvéites, des neuropathies auto-immunitaires, des syndromes de Guillain-Barré, des encéphalites⁶¹, ou encore des sarcoïdoses⁶².

2. Classification CTCAE

La classification des effets indésirables sous immunothérapie se fait classiquement selon la terminologie CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 publiée en juin 2010 par l'US Department of Health and Human Services. Il s'agit d'une terminologie descriptive avec une échelle de grade qui est fournie pour chaque terme. Les grades, au nombre de cinq, font référence à la sévérité de l'effet indésirable. Un effet grade 1 est un effet indésirable léger, ne nécessitant pas de prise en charge spécifique et une simple surveillance. Un effet grade 2 nécessite habituellement l'introduction d'un traitement symptomatique, local ou non invasif. Un effet grade 3 est considéré comme sévère, nécessite une hospitalisation ainsi qu'un arrêt temporaire du traitement. Un effet grade 4 met en jeu le pronostic vital avec habituellement un arrêt définitif du traitement et l'introduction possible d'un traitement immunosuppresseur. Un effet indésirable grade 5 correspond au décès du patient.

3. Modalités de prise en charge

La prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique doit être réalisée en urgence et adaptée au patient ainsi qu'au type d'effet indésirable, par un médecin habitué à ces traitements. Tout effet indésirable suspecté imputable au traitement doit être déclaré à la pharmacovigilance. Des recommandations ont été établies comme les guidelines de l'American Society of Clinical Oncology, l'European Society of Medical Oncology and National Comprehensive Cancer Network ou encore celles du groupe de recherche français « Immunotox » afin de prendre en charge correctement ces effets indésirables d'origine immunologique⁶³⁻⁶⁷.

Schématiquement, un effet grade 3 nécessite un arrêt du traitement temporaire, avec parfois l'introduction d'une corticothérapie. Dès amélioration des symptômes et/ou des signes biologiques, le traitement par immunothérapie peut être repris si nécessaire avec une réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou de non amélioration sous corticothérapie, les doses de corticoïdes sont parfois augmentées à la posologie de 2 à 4 mg/kg/jour et le traitement doit être arrêté définitivement. En cas d'effet grade 4 le traitement doit être arrêté définitivement. La prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique doit bien sûr être spécifique, et adaptée selon les derniers avis d'experts⁶³. Il n'existe pas d'étude prospective sur la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique. Il existe cependant des recommandations d'experts.

C. Thérapies ciblées

a. Mécanisme d'action

La protéine *BRAF* est mutée dans 50 à 70% des mélanomes⁶⁷, ayant conduit au développement des thérapies ciblées dans cette indication, utilisées depuis 2011 en France dans le mélanome métastatique. Elles visent à bloquer la voie des MAP kinases en combinant le blocage des protéines *BRAF* et *MEK*.⁶⁸ L'association anti-BRAF et anti-MEK permet de lutter contre les mécanismes de résistance induits par les inhibiteurs de *BRAF* utilisés seuls et le bénéfice de leur association a été largement établi par rapport aux anti-BRAF en monothérapie⁶⁹.

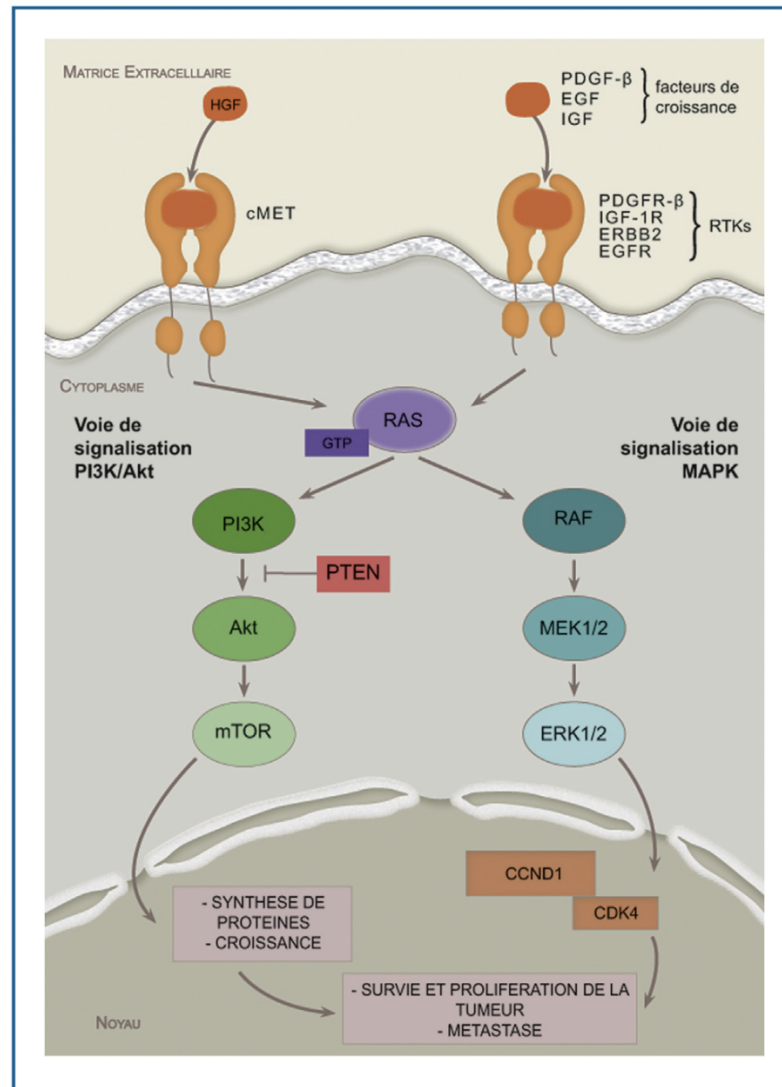


Figure 6 : Principales voies de signalisation intervenant dans le mélanocyte normal ou malin : la voie PI3 K/AKT, à gauche, et la voie des MAPKinases, à droite, d'après Charles et al.⁷⁰

b. Molécules disponibles

A ce jour trois associations anti-BRAF et anti-MEK existent en France pour la prise en charge du mélanome stade III ou IV, non résecables :

- L'association vemurafenib (Zelboraf®) + cobimetinib (Cotellic™), développée par le laboratoire Roche
- L'association dabrafenib (Tafinlar®) + trametinib (Mekinist™), développée par le laboratoire Novartis

- L'association encorafenib (Braftovi®) + binimetinib (Mektovi®), développée par les laboratoires Pierre Fabre, qui devrait être disponible en septembre 2019.

c. Données d'efficacité

Le vémurafénib a été comparé à la dacarbazine dans l'étude de phase III (BRIM-3) avec 675 patients randomisés en 2 bras ouverts, qui montrait une survie globale à 6 mois de 84% (IC95% 78-89) pour le groupe vémurafénib contre 64% dans le groupe dacarbazine (IC95 % : 56-73)⁷¹. L'étude de phase III coBRIM comparant l'efficacité du vémurafénib seul par rapport à l'association vémurafénib + cobimetinib a montré une médiane de survie globale de 22.3 mois (IC95% 20.3-NI) pour l'association contre 17.4 mois pour le vémurafénib seul (IC95% 15.0-19.8)⁷². Le dabrafénib a lui aussi été comparé à la dacarbazine dans l'étude de phase III (BREAK 3) avec une survie globale médiane de 18.2 mois pour les patients sous dabrafénib contre 15.6 mois pour la dacarbazine (HR 0.76; IC95% : 0.48-121)⁷³. L'étude de phase III (COMBI-d) comparant dabrafénib + tramétinib versus dabrafénib seul a montré une supériorité de l'efficacité de la combinaison versus la monothérapie, avec des résultats se confirmant à long terme : la survie globale à 3 ans était de 44% versus 32% pour la monothérapie⁷⁴. Les derniers résultats publiés en juin 2019 montrent un taux de survie globale à 5 ans de 34% (IC95% 30-38)⁷⁵. L'association encorafenib (Braftovi®) + binimetinib (Mektovi®), a été étudiée dans l'étude de phase 3 COLUMBUS, avec une médiane de survie globale de 33.6 mois pour les patients traités par cette association, contre 16.9 mois pour les patients traités par vemurafenib en monothérapie⁷⁶.

D. Chimiothérapies

La chimiothérapie de référence utilisée depuis plus de 30 ans est la dacarbazine (Déticène®). Il s'agit d'un agent alkylant, utilisé actuellement en monothérapie en 2ème ou 3ème ligne après échec de l'immunothérapie et/ou de la thérapie ciblée. La fotémustine et le témolozomide (hors AMM) peuvent aussi être utilisés, notamment en cas de métastases cérébrales, puisque ces chimiothérapies ont l'avantage de traverser la barrière hémato-

méningée⁷⁷. Néanmoins, les chimiothérapies sont actuellement utilisées uniquement en cas de résistance ou de contre-indication aux traitements évoqués ci-dessus.

III Système immunitaire du sujet âgé

A. Rappel sur la réponse immunitaire normale

La réponse immunitaire normale a pour but de reconnaître et défendre l'organisme contre le « non-soi », représentée essentiellement par les antigènes bactériens, viraux, tumoraux ou vaccinaux. La réponse immune primaire correspond aux mécanismes de défense mis en place suite à la première rencontre avec un antigène alors que la réponse immune mémoire, beaucoup plus rapide, est secondaire à la réintroduction d'un antigène pour lequel le système immunitaire avait déjà été sensibilisé. La réponse immunitaire initiale est divisée en réponse immunitaire innée (ou naturelle) et réponse immunitaire acquise (ou adaptative), qui interagissent de manière étroite. Le système immunitaire inné est non spécifique. Il est représenté par les barrières physiques comme la barrière cutanéomuqueuse et par différentes cellules comme les phagocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles. Ces derniers, avec l'aide des cytokines et du complément, vont permettre une première ligne de défense en cas de pénétration d'un antigène avec la création de réaction inflammatoire locale. Lors de la pénétration d'un antigène dans l'organisme, il va être pris en charge par les cellules dendritiques et par les macrophages, qui sont les cellules présentatrices d'antigènes (figure 7). Cela va induire une maturation des cellules dendritiques, qui vont alors migrer vers les ganglions lymphatiques les plus proches. Cette migration va induire directement l'activation des lymphocytes T naïfs CD4⁺ et des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺. Ces derniers vont reconnaître spécifiquement les cellules infectées par le biais de récepteurs spécifiques et les détruire. Les lymphocytes T CD4⁺ activés et les antigènes vont aller activer les lymphocytes B naïfs dans le sang circulant, qui vont se différencier soit en lymphocytes B mémoires soit en lymphocytes B sécréteurs d'anticorps ou d'immunoglobulines, afin de permettre une destruction de l'antigène du « non-soi ».

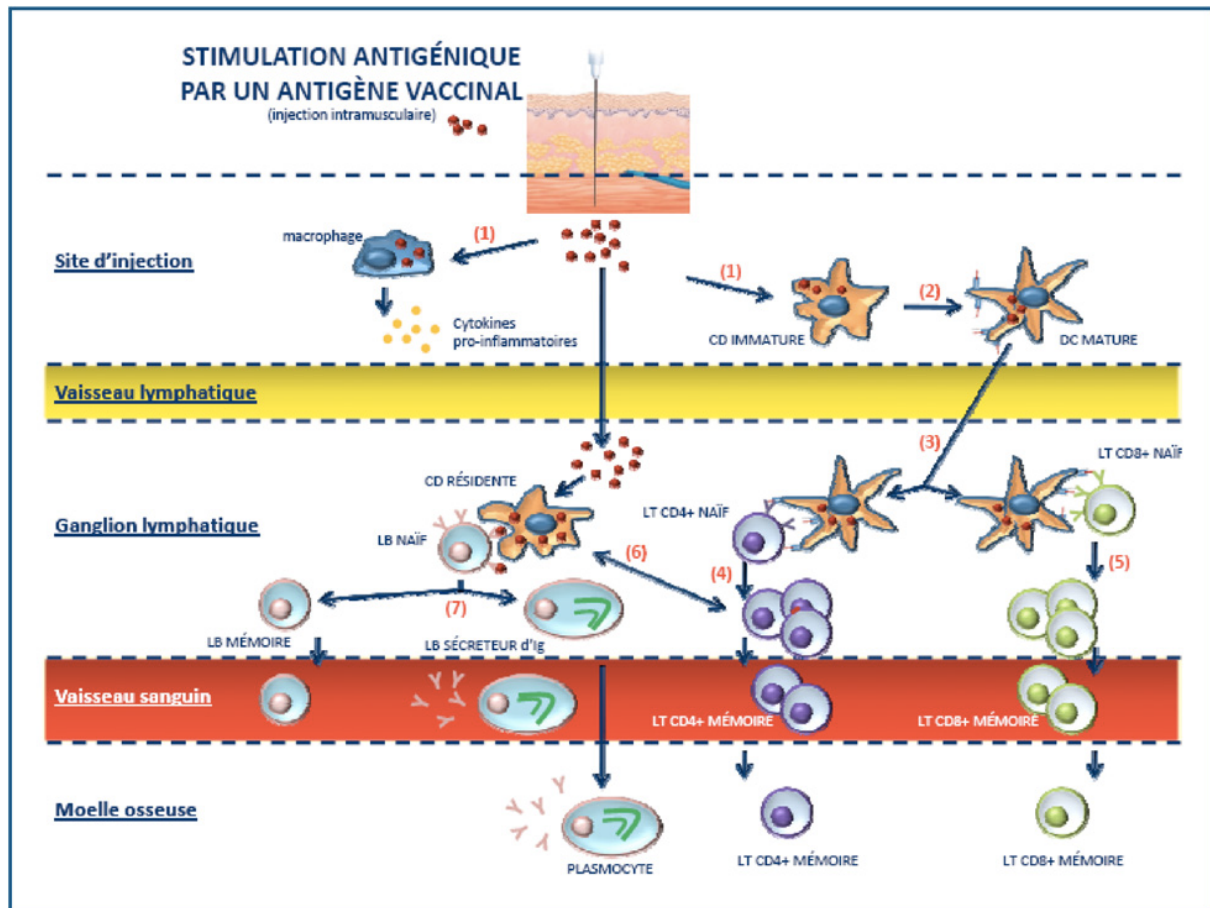


Figure 7 : Réponse immunitaire primaire normale suite à une stimulation antigénique vaccinale (d'après Lang et al)⁷⁸.

B. Concept d'immunosénescence

L'immunosénescence est une altération du système immunitaire liée à l'âge, correspondant à un remodelage complexe et continu affectant de multiples niveaux de la réponse immunitaire. Elle correspond à la description des modifications fonctionnelles de l'immunité observées avec l'avancée en âge. L'immunosénescence, cumulée aux effets du vieillissement pathologique liés à diverses maladies chroniques, au retentissement immunologique des traitements ainsi qu'aux agressions de l'environnement, se traduit par une augmentation de la sensibilité aux infections, aux pathologies auto-immunitaires et par une diminution de la réponse vaccinale et de l'immunosurveillance contre les cancers. Les mécanismes de l'immunosénescence sont complexes et restent encore actuellement mal définis.

C. Anomalies biologiques liées à l'âge

a. Barrière épithéliale

La peau et toutes les muqueuses sont des barrières physiques vis-à-vis des agents pathogènes extérieurs. Le vieillissement est associé à une altération des barrières épithéliales de la peau, des poumons, du tractus gastro-intestinal et de l'arbre génito-urinaire⁷⁹. Le revêtement cutané subit des modifications avec l'âge : perte d'élasticité, sécheresse cutanée et modification de l'épaisseur du tissu adipeux sous-jacent. Sur le plan histologique, il a été observé une diminution du nombre de cellules de Langerhans avec l'âge⁸⁰. Ces modifications diminuent le pouvoir protecteur et le rôle barrière de la peau, en favorisant la pénétration d'agents pathogènes extérieurs. Récemment, une étude comparative des lymphocytes cutanés des sujets jeunes par rapport aux sujets âgés a été réalisée *in vitro*. Les sujets âgés semblent avoir une surexpression de *CD39* et de *PD-1* à la surface des lymphocytes T cutanés, ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes T naïfs cutanés, ce qui pourrait entretenir un environnement immunosuppresseur et donc une susceptibilité aux infections et à la progression tumorale⁸¹.

La muqueuse respiratoire est elle aussi impactée par l'âge, avec une diminution du réflexe de toux et donc un risque augmenté de surinfection bronchique. Sur le plan gastro-intestinal, la muqueuse est amincie avec une diminution de la motricité intestinale et un PH gastrique bas, ce qui diminue les moyens de défense anti-infectieux. Enfin on peut citer les troubles de la vidange vésicale entraînant une stase urinaire et donc une multiplication bactérienne. Ceci est associé à des modifications de la flore commensale pouvant favoriser les infections ainsi que les malabsorptions digestives en interférant avec les autres rôles de la flore.

b. Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent générer toutes les cellules de notre système immunitaire. Avec l'âge, il existe une diminution de cellules médullaires hématopoïétiques, au profit d'une augmentation du nombre de cellules adipeuses⁸². Leur capacité à se renouveler est diminuée, probablement en lien avec une diminution de la

production d'hormones de croissance et à une augmentation de la production d'hormones stéroïdiennes⁸³. Il existe aussi une modification du programme de différenciation des CSH, secondaire aux modifications du microenvironnement, avec une diminution de la lignée lymphoïde alors que leur capacité à s'orienter vers la lignée myéloïde est augmentée⁷⁹.

c. Involution thymique

Le thymus a pour but de transformer les précurseurs T d'origine hématopoïétique en lymphocytes T naïfs qui pourront ensuite migrer dans les organes lymphoïdes secondaires. L'atrophie du thymus constitue la cause majeure du déclin des compétences immunitaires du sujet âgé. Au cours de la vie, il existe une involution thymique avec une réduction progressive de la production de lymphocytes T naïfs par les cellules thymiques, qui sont remplacées par des fibroblastes et des adipocytes⁸⁴. Malgré un faible taux de production de lymphocyte T naïf par les thymocytes, la diversité du répertoire T est conservée chez l'homme grâce à un mécanisme de prolifération du pool de cellules T existantes⁸⁵. Avec l'âge, la proportion de lymphocytes T mémoire augmente progressivement, par le biais d'un mécanisme homéostatique thymo-indépendant, pour pouvoir maintenir le pool de lymphocytes T périphériques. Les divisions répétées des lymphocytes T mémoire périphériques entraînent un raccourcissement des télomères et une activation du phénotype sénescence, induisant une activation du programme sécrétoire inflammatoire, qui est à l'origine du sur-risque d'inflammation chronique et d'auto-immunité⁸⁶.

d. Cellules de l'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense contre les pathogènes et agents infectieux. Elle comprend des éléments constitutifs comme la barrière cutanéomuqueuse, les éléments induits par la phagocytose, la réponse inflammatoire et le complément. Les principales cellules impliquées sont les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK et les macrophages. Elle semble peu altérée avec l'âge comparativement à l'immunité adaptative⁷⁹.

Toutefois, il est désormais reconnu que le sujet âgé présente des capacités moins importantes de phagocytose⁸⁷. Le nombre de macrophages n'est pas diminué chez le sujet âgé, mais leur activité de phagocytose et de chimiotactisme sont moins importantes, comparativement aux sujets jeunes⁸⁸. L'apoptose des polynucléaires neutrophiles est plus importante chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes, secondaire à une réponse moins importante au *GM-CSF* qui est un facteur de croissance augmentant la durée de vie des polynucléaires neutrophiles⁸⁹. Cette sensibilité moins importante au *GM-CSF* induit aussi une diminution de la capacité de différenciation des cellules dendritiques, qui sont donc diminuées en nombre chez les personnes âgées⁹⁰. Les cellules dendritiques ont un rôle central dans l'immunité innée, puisqu'elles vont jouer le rôle de présentatrices d'antigènes, mais aussi influencer la réponse immune de type Th1 ou Th2 par les lymphocytes T⁷⁸. En plus de cela, elles vont permettre de détecter des antigènes en périphérie, par le biais des récepteurs de type Toll ou *toll-like receptor* (*TLR*). Avec l'âge, les capacités fonctionnelles des cellules dendritiques sont impactées, avec une diminution de la réponse aux *TLR* ce qui pourrait être prédictif d'une moins bonne réponse au vaccin de la grippe⁹¹. Ces modifications fonctionnelles des cellules dendritiques induisent un remodelage de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. Les sujets âgés sécrètent plus de protéines inflammatoires avec par exemple une élévation du *TNF alpha* chez les personnes âgées⁹². Les macrophages et les monocytes sont aussi des cellules présentatrices d'antigène. Leur capacité d'expression du *CMH-II* et leur réponse à la stimulation par l'*INF-gamma* diminuent de 50% avec l'âge⁷⁹.

e. Cellules de l'immunité spécifique

L'immunité spécifique est composée des cellules présentatrices d'antigène, d'une immunité humorale et d'une immunité cellulaire. Lors d'une réponse immunitaire, l'épitope de l'antigène en question est présenté par les cellules présentatrices d'antigène au récepteur du lymphocyte T naïf. Cela va induire l'activation du lymphocyte T et la production d'IL-2 qui va permettre une multiplication d'un clone T CD8 spécifique de l'antigène présenté. Les lymphocytes T CD4 activés ou helper vont par la suite activer les lymphocytes B pour se différencier et produire des immunoglobulines spécifiques de l'antigène. Une partie des lymphocytes B se transformera par la suite en lymphocyte B mémoire, constituant la « mémoire immunologique ».

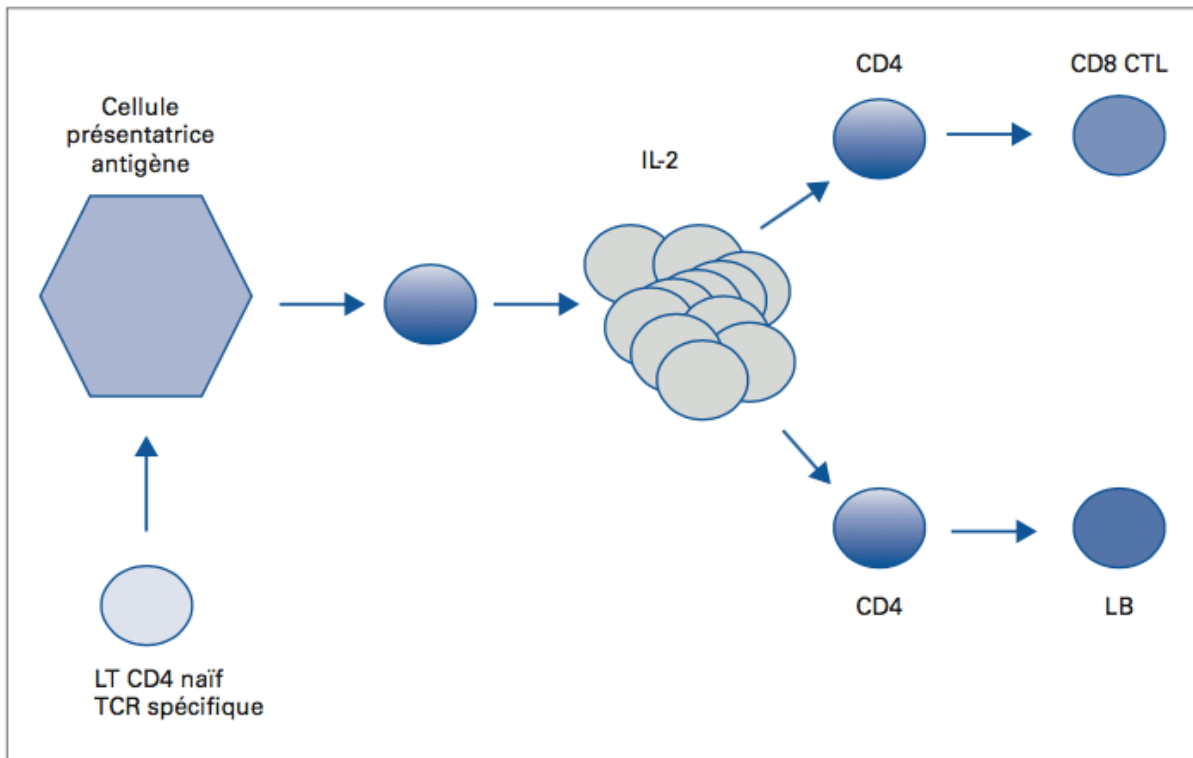


Figure 8 : Réponse immunitaire adaptative, d'après Berrut et al⁷⁹.

i. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T représentent l'immunité cellulaire. L'altération fonctionnelle des lymphocytes T avec l'âge est un changement important de l'immunosénescence. Après l'âge de 65 ans, il semble exister une prolifération de lymphocytes T, probablement en réponse à la perte de production thymique liée à l'âge⁸⁵. Cette stimulation chronique a une action sur les lymphocytes T CD8, mais ne semble pas modifier la production des lymphocytes T CD4⁷⁹. La répartition des lymphocytes T est modifiée, avec une diminution des lymphocytes T naïfs au profit d'une augmentation du nombre de cellules T mémoire⁹³. Ces derniers qui sont en nombre augmenté chez le sujet âgé sont CD8⁺ CD28⁻, n'exprimant plus la molécule de co-stimulation CD28 à leur membrane, qui est indispensable à l'activation des lymphocytes T. La perte du CD28 à la surface du lymphocyte T CD8⁺ est maintenant reconnu comme un marqueur pronostic de l'immunocompétence du sujet âgé⁹⁴. En effet, ces cellules ont des capacités fonctionnelles moins importantes, avec un raccourcissement des télomères marqué et une production plus importante d'*IFN* et de *TNF-alpha*, induisant un statut « hyper inflammatoire » chez le sujet âgé. Ces cellules T mémoire CD8⁺ CD28⁻ sont résistantes à l'apoptose, ce qui

empêche le renouvellement du pool de lymphocytes T naïfs, remplacés par ces cellules peu fonctionnelles⁷⁹.

Il existe d'autres anomalies fonctionnelles liées à l'âge : une inversion du rapport CD4/CD8, secondaire à l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD8 mémoire et une diminution des capacités à migrer aux organes lymphoïdes. Il ne semble pas y avoir de répercussion fonctionnelle sur les lymphocytes T régulateurs, mais une modification de la répartition avec une augmentation sanguine périphérique de lymphocytes T régulateurs CD4⁺⁹⁵. Il existe une diminution de la capacité des lymphocytes T à produire l'IL-2 avec l'âge⁹⁶. Cette diminution d'IL-2 induit une baisse du recrutement des lymphocytes T et donc une baisse de production de lymphocytes T fonctionnels, ce qui peut expliquer la baisse de coopération des lymphocytes T dans la production d'anticorps par les lymphocytes B⁹⁷.

ii. Les lymphocytes B

Le nombre de lymphocytes B est constant avec l'âge, mais il y a une modification des ratios avec une accumulation des lymphocytes B mémoire CD27⁺ et une diminution des lymphocytes B naïfs CD27⁻⁷⁹. Afin de maintenir le pool de lymphocyte B stable il existe une moindre production de lymphocyte B mature, qui est aussi imputable à la diminution de précurseurs B dans la moelle osseuse. La diversité des immunoglobulines est amoindrie avec l'âge, avec une diminution du répertoire antigénique des lymphocytes B⁹⁸. Ainsi, il y a une diminution de la réponse primaire et une réponse secondaire conservée chez la personne âgée.

L'âge provoque une prolifération clonale de lymphocytes B CD5⁺, induisant des stigmates d'auto-immunité avec la sécrétion d'auto-anticorps non spécifiques d'organe, qui n'ont pas forcément de traduction clinique mais qui peuvent expliquer 3 pathologies auto-immunitaires plus fréquentes chez le sujet âgé : l'anémie de Biermer, les dermatoses bulleuses et les dysthyroïdie auto-immunitaires⁷⁹. Il peut aussi y avoir une production anormale d'un clone de lymphocytes B CD5⁺CD23⁺ à l'origine d'hémopathies lymphoïdes et de leucémies lymphoïdes chroniques⁹⁹.

f. Cytokines pro inflammatoires

Bien que le nombre de macrophages ne soit pas diminué avec l'âge, il semble que la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1b, IL-6, IL-8 et TNF-alpha augmente avec l'âge¹⁰⁰. Cette surexpression de cytokines pourrait être un mécanisme compensateur de la baisse de l'immunité cellulaire. Le taux d'IL-6 est par exemple faible chez les sujets jeunes et augmente progressivement avec l'âge. Il a été démontré qu'il était associé à un marqueur prédictif de morbidité et mortalité du sujet âgé¹⁰¹.

D. Répercussions cliniques

a. Infection

Le cyto-mégalo virus (CMV) est un virus qui n'est pas éliminé après une infection aigue. Il peut persister dans l'organisme et être à l'origine de réactivations itératives. Ces stimulations itératives du système immunitaire peuvent entraîner une augmentation du nombre de lymphocytes T mémoire spécifiques du CMV. Chez certains patients, il existe une part de lymphocytes T CD8+ CD28- mémoire spécifiques du CMV à plus de 25% du répertoire, avec donc un nombre de lymphocytes T mémoire pour les autres antigènes diminué¹⁰². On peut donc considérer que l'infection chronique à CMV entraîne un vieillissement du système immunitaire et une plus grande susceptibilité aux infections¹⁰³. D'autres infections virales chroniques à HHV ont été démontrées comme marqueurs d'immunosénescence¹⁰⁴, puisqu'elles entraînent comme le CMV une production de cellules immunosénescentes CD8+ CD28-, qui présentent des capacités altérées à répondre à d'autres antigènes¹⁰⁵.

b. Vaccinations

La réponse aux vaccins est moins importante chez le sujet âgé. Cela peut être expliqué par plusieurs mécanismes. Premièrement, il existe une augmentation du nombre de lymphocytes T mémoire avec comme conséquence une diminution des lymphocytes T naïfs à

un nouvel antigène⁷⁹. Ensuite, il existe une modification du profil de sécrétion de cytokine chez le sujet âgé, avec un changement en faveur du profil Th2, produisant de l'IL-4 et l'IL-10 et une augmentation de la production de *TGFβ* et d'*IFN*, aux dépens du profil Th1, avec pour conséquence une diminution de la réponse antigénique et donc une moins bonne réponse vaccinale par rapport aux sujets jeunes¹⁰⁶. La modification des calendriers de vaccination et l'identification des populations à risque de mauvaise réponse vaccinale sont des mesures à prendre en compte pour assurer une meilleure couverture vaccinale de la population âgée¹⁰⁷.

c. Cancers

La prévalence des cancers augmente avec l'âge. Il est maintenant reconnu de manière générale que la prévalence des cancers est en partie liée à l'immunosénescence⁷⁹. Cela peut être expliqué par plusieurs éléments : premièrement l'inflammation chronique à bas bruit, secondaire à la sécrétion permanente de cytokines pro-inflammatoires induirait la production d'« inflammasome » se traduisant par une diminution de l'immunosurveillance anti-tumorale¹⁰⁸. Dans une étude portant sur les murins âgés, il a été montré que l'inflammasome avait de nombreuses conséquences comme par exemple l'intolérance au glucose, la dégénérescence cérébrale au niveau de l'hippocampe, la perte d'équilibre, les difficultés à la marche et l'altération des fonctions cognitives¹⁰⁹. Deuxièmement, les cellules-mêmes impliquées dans l'immunosurveillance anti-tumorale présentent des dysfonctions chez les sujets âgés. Effectivement, les sujets âgés atteints de cancer ont moins de lymphocytes T CD8 naïfs circulants ainsi que des monocytes et lymphocytes avec des télomères plus courts par rapport aux sujets sains¹¹⁰. Des études sur modèles murins ont aussi montré que la baisse de fonctionnalité et du nombre de cellules dendritiques pouvait avoir un rôle dans l'immunité anti-tumorale¹¹¹.

E. Application et conséquence de l'immunosénescence dans l'immunothérapie

Une équipe suédoise a décrit un « phénotype à risque immunologique » comprenant 4 éléments : inversion du rapport CD4/CD8, augmentation des lymphocytes T sénescents (CD3+ CD8+ CD28-), baisse des réponses prolifératives aux tests fonctionnels et séropositivité pour le CMV. Il constitue un marqueur de fragilité du sujet âgé. En effet, dans cette étude incluant

des patients de plus de 80 ans, ce profil était présent chez environ 15% des patients et était associé à une mortalité doublée à 4 ans¹¹². Cet index demeure critiqué par certains auteurs, car il n'a pas été clairement validé et ne prend pas en compte d'autres facteurs associés à la mortalité comme par exemple les antécédents ou le statut nutritionnel.

L'immunité du patient âgé peut être compromise, compte tenu du faible taux de cellules T naïves et de l'exhaustion des potentiels lymphocytes T mémoire spécifiques des tumeurs. Des études ont été faites pour identifier des signatures immunitaires, mais il n'a pas été identifié de facteur pronostic précis pour juger de la réponse immunitaire chez les personnes âgées traitées par immunothérapie. L'immunosénescence ne semble donc pas être une barrière pour la prescription d'immunothérapie¹¹³. Il semblerait que la réponse à l'immunothérapie et aux anti-CTLA-4 soit plutôt en rapport avec des biomarqueurs sanguins périphériques ainsi qu'à leur changement au cours du traitement, sans qu'ils soient influencés par l'âge¹¹⁴. Une autre explication de la différence de réponse à l'immunothérapie chez les patients jeunes et âgés semble être les caractéristiques liées aux tumeurs elles-mêmes qui sont différentes chez les patients âgés car présentant plus de mutations, secondaires à une période d'exposition plus longue aux facteurs environnementaux¹¹⁵.

Il a récemment été découvert que les patients CMV positifs tendaient à avoir une meilleure survie globale dans le cadre des patients traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique. Même si la différence n'était pas statistiquement significative, elle le devenait si les patients étaient stratifiés selon certains marqueurs sanguins phénotypiques spécifiques. Les proportions relatives de cellules NK et de cellules effectrices CD8+ mémoires associées à un statut CMV+ étaient prédictifs d'une meilleure survie globale sous anti-PD-1 pour le mélanome avancé¹¹⁶.

Une étude dans un modèle de mélanome murin a montré que les anti-PD-1 permettaient un meilleur contrôle de la croissance tumorale chez les souris âgées mais pas chez les souris jeunes. Cela était dû à un taux plus élevé de cellules T régulatrices et un taux moins important de cellules CD8+ infiltrant la tumeur chez les animaux jeunes. En les traitant par des anticorps anti-CD25 (visant à dépleter les lymphocytes T régulateurs), cela améliorait la réponse des souris jeunes aux anti-PD-1 en les ramenant à l'état de base des souris âgées. Une proportion importante de CD8+ infiltrant la tumeur et faible de lymphocytes T régulateurs semblait donc améliorer la réponse aux anti-PD-1 chez le sujet âgé dans ce modèle murin¹¹⁷. Des hypothèses sur les conséquences néfastes de l'inflamm-aging sur la tolérance des anti-PD-1 ont été émises, mais jamais prouvées¹¹⁸.

IV] Prise en charge du mélanome métastatique chez le sujet âgé : quelle place pour l'immunothérapie ?

A. État des connaissances actuelles

La stratégie de traitement du cancer chez le sujet âgé reste floue et il n'existe pas à ce jour de recommandations précises. Dans tous les cas, une réunion de concertation pluridisciplinaire est nécessaire, afin de pouvoir discuter et proposer de la meilleure prise en charge du cancer chez le sujet âgé. Il convient ensuite de faire des propositions thérapeutiques au patient et de l'en informer, puis de réaliser un programme personnalisé de soins. Bastiaannet et al. a proposé une démarche thérapeutique dans le traitement des sujets âgés atteints de mélanome métastatiques : en cas de mutation *BRAF* V600, un traitement par thérapie ciblée peut être proposé si une réponse rapide au traitement est souhaitée. Sinon, il faut évaluer le patient avec un bilan oncogériatrique standardisé et l'attitude thérapeutique n'est pas consensuelle (anti-PD-1, abstention, double immunothérapie...). Dans tous les cas il faudra proposer des soins de support à un stade précoce de la maladie⁵. Enfin, il faut aussi se rendre compte que nous avons plusieurs types de sujets âgés à traiter : ceux qui sont seulement âgés (plus de 65 voire 70 ans) et ceux qui sont extrêmement âgés (plus de 80, 85 voire 90 ans). Même si cela est peu étudié, il nous semble licite de dire qu'il ne s'agit pas de la même population et qu'il convient de les étudier séparément.

Les patients âgés de plus de 65 ans restent sous-représentés dans les essais cliniques, avec seulement 32% des patients de plus de 65 ans dans les phase II et III des essais cliniques de 1997 à 2000, selon une analyse rétrospective¹¹⁹. Plusieurs études ont déjà étudié la tolérance de l'immunothérapie chez les sujets âgés dans le cadre du mélanome métastatique¹²⁰, avec notamment une revue de la littérature montrant que l'immunothérapie semblait être aussi efficace et bien tolérée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes¹¹⁵. Une étude italienne de 2014, avait étudié la tolérance et l'efficacité de l'ipilimumab chez 193 patients > 70 ans contre 662 patients de ≤ 70 ans. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre les deux groupes (36% d'EI tous grade chez les sujets âgés contre 33% chez les sujets « jeunes ») et la survie globale médiane était de 8.9 mois contre 7.0 mois chez les patients jeunes¹²¹. Plus récemment, une étude rétrospective bordelaise incluant 23 patients âgés de plus de 80 ans, a montré un profil de tolérance de l'ipilimumab comparable à un groupe de patients jeunes inclus durant la même période, avec 65% des patients ayant

présenté un effet indésirable tous grade et 22% avec un effet indésirable grade 3¹²². Concernant le nivolumab, une étude rétrospective sur 148 patients dont 52 ayant plus de 65 ans ne montrait pas de différence concernant l'incidence des effets indésirables chez les sujets de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans ($p=0.32$), ni de différence sur la survie globale entre les deux groupes ($P=0.11$)¹²³. Une autre étude rétrospective incluant 35 patients ≥ 75 ans traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique, montrait un taux d'effets indésirables similaires chez les patients âgés ou jeunes (respectivement 40% contre 37% des patients, $p>0.05$) et la médiane de survie sans progression était similaire¹²⁴. En 2018, une étude en vie réelle sur 99 patients avec un âge médian de 80 ans, a montré que l'immunothérapie chez les sujets âgés était tolérée de manière correcte avec un taux d'EI grade 3-4 de 24,3% pour le pembrolizumab et 32.7% pour l'ipilimumab. Le taux d'EI grade 3-4 sous nivolumab était de 62,5%, ce qui est plus important par rapport aux données de la littérature. Dans cette étude, les immunothérapies chez le sujet âgé semblaient être efficaces puisque la médiane de survie globale n'était pas atteinte pour le pembrolizumab, était de 8.7 mois pour l'ipilimumab et 23 mois pour les patients ayant reçu plusieurs séquences d'immunothérapies¹²⁵. Enfin, une étude rétrospective israélienne publiée en février 2019 avec 62 patients âgés entre 80 et 100 ans et traités par immunothérapie pour un mélanome métastatique, a montré un meilleur taux de réponse complète de 47,9% dans le groupe des patients âgés contre 20% dans le groupe 65-79 ans ($p=0.001$)¹²⁶. Ces résultats d'efficacité nécessitent d'être confirmés par des études prospective sur une large population.

B. Spécificité du sujet âgé et immunothérapie

a. Polymédication et interactions médicamenteuses

Il n'existe pas de contre-indication stricte à la prise d'un traitement au long cours en association à l'immunothérapie par anti-PD-1. La population gériatrique reste énormément polymédiquée avec environ 50% de la population âgée qui prendrait au moins un médicament qui n'est pas justifié médicalement¹²⁷. En 2001, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 16% de la population française, et 39% de la consommation de médicaments en ville¹¹⁷. Bien qu'aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse ait été réalisée, il semble exister peu d'interactions médicamenteuses décrites avec l'immunothérapie. Cela peut être expliqué par le fait que les anti-PD-1 et les anti-CTLA-4 ne sont pas métabolisés par

le cytochrome P450. Néanmoins, certains médicaments sont à éviter avec un traitement par anti-PD-1 : la corticothérapie antérieure au traitement peut diminuer l'efficacité du traitement et les anticoagulants augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale qui peut être grave en cas d'effet indésirable immunologique à type de colite.

b. Vigilance et surveillance des effets indésirables

Il n'est pas préconisé d'ajuster les doses aux fonctions rénales et hépatiques dans le cadre d'un traitement par anti-PD-1¹²⁸. L'impact du traitement et ses toxicités, même peu sévères peut avoir un retentissement majeur chez la personne âgée. Il convient donc d'avoir une approche oncogériatrique avec une prise en charge multidisciplinaire en cas d'effets indésirables.

Sur les études pré-cliniques concernant des souris, il avait été montré une plus grande incidence d'effets indésirables chez les modèles murins âgés¹²⁹. Depuis, plusieurs études chez l'homme ont montré une tolérance des anti-PD-1 et des anti-CTLA-4 similaire chez les patients âgés par rapport aux patients jeunes¹²⁰⁻¹²⁴. Bien qu'aucune différence en termes d'incidence des effets indésirables n'ait été démontrée, la prise en charge d'un effet indésirable immunologique chez un patient âgé doit être différente par rapport à celle des sujets jeunes¹³⁰. Effectivement, ils peuvent devenir rapidement sévères avec un risque plus important de décès du fait de la diminution des réserves fonctionnelles du sujet âgé ainsi que des possibles comorbidités associées¹³¹. Afin de limiter les effets indésirables graves, il est nécessaire de sélectionner au préalable les patients éligibles à une immunothérapie, avec l'aide d'une évaluation oncogériatrique standardisée, et de les informer de manière claire des effets indésirables possibles et de leurs signaux d'alerte¹³⁰. Il faudra ensuite surveiller les patients âgés sous immunothérapie avec un suivi biologique habituel, et être attentif à tout signe anormal, notamment une dépression, une fatigue ou un déclin cognitif qui peut être le signe d'une hypophysite auto-immunitaire¹³². En cas d'effet indésirable grade 3-4 chez un patient âgé, la surveillance doit être plus rapprochée, car ils sont à risque de décompensation, avec des visites hebdomadaires en cas de non hospitalisation, et des bilans sanguins deux fois par semaine¹³⁰. Les diarrhées sous immunothérapie chez les personnes âgées nécessitent une surveillance étroite, devant le risque plus important de déshydratation et d'insuffisance rénale. En cas d'introduction d'une corticothérapie systémique chez le sujet âgé, une attention particulière doit être portée aux troubles cognitifs qui peuvent être majorés, ainsi qu'au risque de

décompensation psychiatrique¹³³. Du fait des possibles comorbidités du sujet âgé comme le diabète ou l'insuffisance cardiaque, la corticothérapie est habituellement introduite de manière progressive sur une durée de 1 mois avec une surveillance rapprochée, clinique et biologique⁶⁴⁴⁵. Il convient d'être vigilant lors de la prescription d'une corticothérapie, puisque les patients âgés sont sujets à un plus haut taux d'infection opportuniste¹³⁵. De ce fait, certains auteurs préconisent une antibioprophylaxie par triméthoprim / sulfaméthoxazole (Bactrim®) en cas de traitement par corticoïdes à la dose de $\geq 1\text{mg/kg}$ chez les sujets âgés¹³⁰.

c. Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie est, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1993), « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système des valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement »¹³⁶. L'impact de l'immunothérapie sur la qualité de vie a été très peu étudiée et n'a pas fait l'objet d'étude prospective à ce jour. Une revue de la littérature récente s'est penchée sur l'impact de l'immunothérapie sur la qualité de vie¹³⁷, montrant que les anti-PD-1 n'avaient pas d'impact négatif sur la qualité de vie des patients traités pour un mélanome métastatique. L'échelle habituellement retrouvée dans les essais cliniques en tant que critère de jugement secondaire sur la qualité de vie est l'EORTC QLQ-C30¹³⁸. Il s'agit d'un auto-questionnaire portant sur 30 items avec un total pouvant aller de 0 à 100 points¹³⁹. La qualité de vie a été étudiée pour le pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab dans l'étude de phase 3 KEYNOTE-006 et pour le nivolumab dans l'étude phase III CheckMate 037 avec le questionnaire QLQ-C30. Les deux anti-PD-1 ont montré une meilleure préservation de la qualité de vie comparées à l'ipilimumab, $p < 0.001$ ^{50,140}. Une étude prospective de 2017 a étudié l'impact sur la qualité de vie de la double immunothérapie nivolumab-ipilimumab versus nivolumab seul. Malgré les effets indésirables grade 3-4 plus importants chez les patients traités par double immunothérapie, il n'y avait pas de traduction clinique significative en termes de qualité de vie¹⁴¹. Toutefois, les échelles de qualité de vie restent peu réalisées en pratique et dans les essais cliniques, et devraient être étudiées de manière plus approfondie afin de pouvoir évaluer l'impact de ces nouveaux traitements et notamment chez le sujet âgé.

V] Évaluation oncogériatrique standardisée

A. Définition

Le vieillissement grandissant de la population générale a mené les professionnels de santé à réfléchir sur la prise en charge des cancers chez les personnes âgées. En effet, près de la moitié des cancers seraient diagnostiqués après 65 ans¹.

La classification de Balducci a permis de classer les sujets âgés en 3 groupes¹⁴² :

- Les patients « fit elderly », autonomes avec aucun facteur de fragilité qui peuvent recevoir des traitements oncologiques similaires aux patients jeunes.
- Les patients « frail elderly » qui sont des patients fragiles avec une ou deux comorbidités et au moins un syndrome gériatrique parmi : chute, troubles cognitifs, syndrome dépressif sévère, incontinence ou troubles visuels. Ils doivent avoir un traitement spécifique adapté en fonction de l'évaluation oncogériatrique.
- Les patients très fragiles avec plus de 3 comorbidités et dépendants, pour lesquels il faut discuter une prise en charge palliative.

Il a été créé en 2006 des Unités Pilotes de Coordination en Onco-Gériatrie (UPCOG) qui ont développé la prise en charge multidimensionnelle et pluridisciplinaire des personnes âgées atteintes d'un cancer. Depuis 2011, il existe des Unités de Coordination en Oncogériatrie (UCOG), qui dépendent de chaque région. Leur but est de développer les essais cliniques dédiés aux sujets âgés, de former les acteurs de soins concernés et d'informer les patients et le grand public. L'évaluation oncogériatrique standardisée permet de détecter les fragilités du patient âgé afin d'adopter la prise en charge thérapeutique adaptée pour réduire les effets indésirables du traitement proposé et donc la mortalité¹⁴². La population âgée étant très hétérogène, elle permet d'apprécier l'âge fonctionnel et le pronostic individuel de chaque patient. Plusieurs éléments vont être recueillis au cours de l'évaluation oncogériatrique standardisée :

- Recherche des comorbidités significatives :

Plusieurs échelles peuvent être utilisées : le Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), l'indice de Charlson, l'index de Coexistent Diseases (ICED) ou le Total Illness Burden Index (TIBI).

- Évaluation des fonctions cognitives :

Le Mini Mental Status (MMSE) permet d'évaluer de manière globale les fonctions cognitives. Le test de l'horloge évalue les fonctions exécutives et le test de Dubois explore la mémoire épisodique.

- Évaluation de l'humeur :

Le Geriatric Depression Scale (GDS) est un questionnaire en 4 questions qui permet de dépister les patients à risque de dépression ou troubles de l'humeur.

- Évaluation de l'autonomie :

La grille AGGIR permet d'évaluer l'autonomie de la personne âgée. Le Performans Status (OMS) évalue l'état général du patient. L'échelle ADL (Activities of Daily Living) et l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) permet d'évaluer l'autonomie chez les patients âgés dans leur vie quotidienne.

- Évaluation de la marche et du risque de chute :

Principalement évalués par le Timed get up and go test qui consiste à faire marcher le patient sur 3 mètres, réaliser un demi-tour et revenir s'asseoir, le tout chronométré. Chaque étape réalisée donne un score de 1 point. En cas de temps de réalisation > 20 secondes ou score ≤ 1, il existe un risque de chute.

- Évaluation nutritionnelle :

Évaluée par le biais du Mini Nutritionnal Assessment (MNA) qui regroupe le poids, l'indice de masse corporelle, la perte de poids dans les 6 derniers mois ainsi que des paramètres biologiques (albumine, pré-albumine, CRP).

- Évaluation sociale :

Cela passe par la recherche du lieu de vie (notamment domicile, EHPAD, établissement d'hébergement pour personnes âgées), la présence ou non d'un entourage familial. Il conviendra aussi de rechercher la présence ou non d'aide à domicile.

D'autres évaluations peuvent être réalisées au cours de l'évaluation gériatrique standardisée notamment l'évaluation de la douleur (échelle visuelle analogue, échelles d'hétéro-évaluation telles que DOLOPLUS), l'évaluation du risque iatrogénique (nombre de médicaments, automédication, indication des traitements habituels), ou encore l'évaluation neurosensorielle, de la vue et de l'audition.

En 2014, un test de dépistage a été décrit : le G8¹⁴³. Celui-ci regroupe plusieurs tests avec une sensibilité de 76,5% et une spécificité de 64,4%. Il a été validé par l'INCa et est désormais reconnu comme facteur prédictif de la survie globale, indépendamment du type tumoral ou du statut métastatique¹⁴⁴. Il permet de dépister les patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer qui sont à risque de développer des effets indésirables d'un traitement anti-cancéreux. En cas de score ≤ 14 , une évaluation oncogériatrique standardisée est préconisée puisque le patient est considéré comme à risque de complication en cas de traitement spécifique.

B. Implications cliniques et répercussions

La prise en charge oncogériatrique doit être multidisciplinaire entre oncologue, oncogéiatre et spécialiste d'organe. Plusieurs études ont désormais montré l'efficacité et l'impact de l'évaluation oncogériatrique dans la prise en charge du sujet âgé. Une étude de l'an 2000 sur 375 patients âgés de 60 à 92 ans opérés d'un cancer montrait une survie de 67% à 2 ans chez les patients ayant bénéficié d'une évaluation oncogériatrique contre 40% chez ceux ayant eu une prise en charge « standard »¹⁴⁵. Une première étude pilote portant sur 15 patients atteints d'une néoplasie pulmonaire avait montré qu'une évaluation oncogériatrique influençait directement le choix du traitement spécifique pour 4 patients¹⁴⁶. Une autre étude portant sur des patients principalement suivis pour des cancers du sein ayant bénéficié d'une évaluation oncogériatrique, montrait que 38.7% des 93 patients avaient eu une modification du traitement spécifique le sens d'un allègement du protocole, suite à une évaluation oncogériatrique spécialisée¹⁴⁷. En 2011, une étude a permis d'identifier des facteurs indépendants associés à un changement de traitement par rapport à la décision initiale, suite à une évaluation oncogériatrique. Le plan initial de traitement a été modifié pour 78 sur 375 patients soit 20.8% (IC95% 16.8-25.3). Les facteurs indépendants associés à une modification de la décision initiale de traitement suite à l'évaluation oncogériatrique étaient l'ADL avec un score bas (OR 1.25, $p=0.016$), et la malnutrition (OR 2.99, $P=0.007$)¹⁴⁸.

C. Exemple d'études sur l'immunothérapie dans la population âgée

a. Cancer du poumon

L'âge médian au diagnostic du cancer pulmonaire est de 70 ans, mais peu de données restent disponibles sur le traitement par immunothérapie du sujet âgé¹⁴⁹. Actuellement, le nivolumab est indiqué en monothérapie dans le traitement d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en deuxième ligne après une chimiothérapie antérieure. Une étude de cohorte italienne a montré l'efficacité du nivolumab chez les patients âgés¹⁵⁰. Au total 371 patients âgés de plus de 65 ans étaient inclus. Les taux de réponses objectives (incluant réponse complète, réponse partielle ou stabilité de la maladie) étaient similaires entre les 3 sous-groupes de patients (>65 ans, 65-75 ans et >75 ans) et la population générale. Il n'y avait pas plus d'effets indésirables dans la population âgée par rapport à la population plus jeune. Néanmoins, ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il n'y avait pas de groupe contrôle avec des traitements standards à type de chimiothérapie¹⁰⁸.

Le pembrolizumab a l'AMM en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment *PDL1* au seuil $\geq 50\%$, sans mutation tumorale d'*EGFR* ou d'*ALK*. L'étude Keynote-010 est une étude randomisée phase II/III concernant le pembrolizumab chez les patients ayant un CBNPC avec une expression de *PDL-1* par les cellules tumorales $>1\%$ après un échec d'une première ligne de traitement par sels de platine. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de nombre de décès entre les patients de plus ou de moins de 65 ans, avec un HR respectivement de 0.76 (IC95% 0.57-1.02) contre 0.63 (IC95% 0.50-0.79).

Une récente méta-analyse incluant 2192 patients atteints d'une CBNPC de 4 essais randomisés contrôlés phase III a montré qu'il n'y avait pas d'amélioration de survie globale chez les patients de plus de 75 ans traités par nivolumab ou pembrolizumab (HR : 1.02, IC95% : 0.35-1.69, $p=0.971$) par rapport à ceux traités par chimiothérapie conventionnelle (docetaxel). La survie globale et la survie sans progression étaient meilleures chez les patients ≥ 65 ans sous nivolumab par rapport à ceux sous pembrolizumab¹⁵¹. L'étude de la tolérance de l'immunothérapie chez les personnes âgées traitées par anti-PD-1 pour une néoplasie pulmonaire n'a jamais été étudiée en vie réelle¹⁵².

b. Carcinome urothélial

Il s'agit du 4^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes. Il est habituellement diagnostiqué chez les sujets âgés, avec un âge médian de 70 ans au diagnostic¹⁵³. L'immunothérapie est une option intéressante de traitement des carcinomes urothéliaux puisqu'ils s'inscrivent à la 3^{ème} place des cancers avec mutations antigéniques après le mélanome et les cancers bronchiques non à petites cellules¹⁵⁴. L'atézolizumab a d'abord été étudié, en deuxième ligne, mais les résultats en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie n'ont pas été convaincants¹⁵⁵. Le pembrolizumab a été étudié dans l'étude KEYNOTE-045 randomisée contrôlée internationale. L'étude incluait 542 patients avec un carcinome urothélial en échec d'une première ligne de traitement par sels de platine avec un âge médian de 67 ans [29-88]. La médiane de survie globale était significativement plus importante dans le groupe pembrolizumab comparé au groupe chimiothérapie (10,3 mois contre 7,4 mois, $p=0.02$), et ce dans tous les sous-groupes, y compris le sous-groupe des patients âgés de 65 ans ou plus¹⁵⁶. Chez les patients qui n'étaient pas éligibles à un traitement par cisplatine en première ligne¹⁵⁷, l'étude KEYNOTE-052 a étudié le pembrolizumab chez des patients avec un âge médian de 74 ans (34-94) avec plus de 80% des patients âgés de plus de 65 ans. 374 patients étaient inclus et 89 patients avaient une réponse objective à la date des dernières nouvelles, soit 24% des patients (IC95% 20-29)¹⁵⁸, avec une tolérance acceptable. Le nivolumab a été étudié dans CheckMate-275 avec 52 patients sur 265 ayant une réponse objective (19.6%, IC95% 15.0-24.9). Dix-huit pourcents des patients présentaient un effet indésirable grade 3 ou 4¹⁵⁹. L'immunothérapie semble être une bonne alternative pour le traitement des carcinomes urothéliaux chez les personnes âgées, en première ligne en cas de contre-indication aux sels de platine, ou en seconde ligne après échec de la chimiothérapie. Néanmoins à ce jour il n'existe pas d'étude spécifique prospective sur l'immunothérapie chez les sujets âgés atteints de carcinomes urothéliaux.

ARTICLE : ETUDE RETROSPECTIVE

Adverse events, need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with anti-PD-1 for metastatic melanoma.

Héloïse Barailler¹, Guillemette Salomon², Caroline Dutriaux¹, Sorilla Prey^{1,3}, Emilie Gerard¹, Léa Dousset¹, Cécile Mertens⁴, Marie Beylot-Barry^{1,5}, Nicolas Meyer², and Anne Pham-Ledard^{1,5}

1. Dermatology Department, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

2. Dermatology Department, CHU Toulouse, Toulouse, France

3. Univ. Bordeaux, INSERM U1035, F-33076 Bordeaux, France

4. Oncogeriatry Department, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

5. Univ. Bordeaux, INSERM U1053, Team 3 Oncogenesis of cutaneous lymphoma, F-33076 Bordeaux, France

Corresponding author: Anne Pham-Ledard

Address: Dermatology Department, CHU Bordeaux, 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France

Phone : +33 5 56 79 47 05/ fax: +33 5 56 79 49 76

Mail : anne.pham-ledard@chu-bordeaux.fr

ORCID: [0000-0003-2960-6084](https://orcid.org/0000-0003-2960-6084)

Key words: Nivolumab, Pembrolizumab, anti-PD1, elderly, older adults, adverse events, melanoma.

Note on previous publication: The study has been presented in part, as poster, at the following annual meeting: Journées Dermatologiques de Paris, December 11-15, 2018, Paris, France:

Barailler, H., G. Salomon, C. Dutriaux, S. Prey, E. Gérard, C. Mertens, M. Beylot-Barry, N. Meyer, et A. Pham-Ledard. « Effets indésirables et conséquences des anti-PD-1 chez les patients très âgés (≥ 80 ans) traités pour un mélanome métastatique ».(Barailler et al. 2018).

Article soumis au Journal of Cancer Research and Clinical Oncology le 23/07/2019

Abstract

Background: Checkpoint inhibitors are now the first-line therapies for metastatic melanoma, but safety in older adults has not been assessed yet. Treating elderly patients with anti-PD-1 for metastatic melanoma remains a daily question.

Aim: To evaluate safety and efficacy in a series of very elderly patients treated with nivolumab or pembrolizumab for metastatic melanoma.

Methods: All patients over 80 years-old treated with anti-PD-1 were retrospectively included. Safety (adverse events, management and consequences) and efficacy (response rate, overall survival and progression free survival) were recorded. These data were compared to a group of younger patients treated during the same period.

Results: In the elderly group, 37 patients were included with a median age of 82 years [80-91]. Twenty-five patients (68%) experienced at least one AE including 11 severe adverse events in 10 patients (27%) :10 grades 3-4 and 1 grade 5. Ten patients needed hospitalization, 9 received corticosteroids and one patient needed additive immunosuppressive therapy. For 5 patients (13%), anti-PD-1 were permanently discontinued. Median overall survival was 15 months. In the younger group, 37 patients were included with a median age of 63 years [24-79]. Adverse event occurred in 23/37 (62%) patients, with six adverse event grade 3 (22%) and one grade 4 colitis (3%), not different to elderly patients group. Median overall survival was 16 months.

Conclusion: In this retrospective series of very elderly adults, anti-PD-1 seems as safe and as efficient as in younger patients and could be administered in most of patients without impairment of their way of life.

Abbreviations:

AEs: Adverse Events

anti-TNF α : Anti-Tumor-Necrosis-Factor alpha inhibitors

BRAF: B-Raf proto-oncogene

CT scan: Computed Tomography Scan

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG status: Eastern Cooperative Oncology Group status

HR: Hazard Ratio

ICI: Immune Checkpoint Inhibitors

LDH: Lactate Dehydrogenase

MEK inhibitors: Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase

PD-1: Programmed-Death-1

PFS: Progression-Free Survival

OS: Overall Survival

OR: Odds Ratio

TNM: Tumor Node Metastasis

Introduction

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have dramatically changed the therapeutic landscape and the prognosis of metastatic melanoma. Anti-Programmed-death 1 (PD-1) antibodies are now standard of care as first-line therapy for metastatic melanoma, as overall survival (OS) improvement has been shown. Two anti-PD-1 antibodies are approved for metastatic melanoma, pembrolizumab and nivolumab, both showing similar efficacy even if no direct comparison is available. Progression-free survival (PFS) was 5.5 months [3.4;6.9] for Nivolumab, and one-year survival rate is 74.1%(Robert et al. 2015). Last communications showed long-term results, with a median OS of 23 months for pembrolizumab (Schachter et al. 2017), 4 years-OS of 41,7%(Long et al. 2018). In nivolumab studies, the 3 years OS rate was 51.7% , and the median OS was 37,6 months.(Wolchok et al. 2017)

As immune checkpoints are important for self-tolerance and immune response regulation, using ICI can results in immune response activation in healthy tissues, leading to immunologic-related adverse events (AEs)(Helissey et al. 2016). Ipilimumab, an anti-CTLA4 antibody, was the first to be approved in melanoma, is associated with 60 to 65% of patients experiencing immune-related AEs, especially about 30% of serious AEs (Horvat et al. 2015). Anti PD-1 antibodies display more acceptable safety profiles, even if 74% of patients treated with nivolumab have immune-related AEs, only 12% are grade 3-4(Robert et al. 2015). In the phase II double-blind study CheckMate 069 studying ipilimumab-nivolumab combination, treatment-related AEs were reported in 91% of patients with grade 3-4 in 54%(Postow et al. 2015). Enterocolitis, skin-related AEs, thyroiditis, hepatitis and kidney involvement are the most common immune-related AEs. These AEs can be challenging, especially in elderly, as management is focused around corticosteroids, immunosuppressive agents or tumor necrosis alpha inhibitors.

Elderly patients experience a decline of immune system termed immune senescence, which could modify ICI efficacy or immune-related AEs occurrence(Helissey et al. 2016). It is associated with a complex deregulation of immune system involving antigen presenting cells (dendritic cells, macrophages...) as well as T-lymphocytes populations percentages and effectors capacities(Hurez et al. 2017). Many changes occurs with age: decrease of naïve T-cells, increase of memory B cells populations, modification of their cytokines production and cytotoxic functions associated with increase of immunosuppressive cell populations such as regulatory T cells and myeloid derived suppressive cells. All these changes may enhance tumor-

cells immune escape and impair ICI efficacy(Elias et al. 2017). High level of PD-1 expression by CD8 T-cells has been reported increased in the skin and the blood in older adults as compared to younger, that could traduce T cell more exhaustion in these patients(Vukmanovic-Stejic et al. 2011). Before ICI era, metastatic melanomas in elderly have been shown to display poor prognosis, as OS and disease-specific mortality were worse than in younger patients(Macdonald et al. 2011). However, a retrospective analysis suggested that ipilimumab treatment was equally effective and safe in patients aged over or under 70 years(Shaw et al. 2016), as well as in very old patients over 80 years old(Leroy et al. 2019).

Anti-PD-1 safety has been studied in large populations and cohorts, but very elderly patients are still under represented(Postow et al. 2015). On the one hand the use of PD-1 inhibitors in this specific subpopulation is poorly described, on the other hand the general population ageing progressively increases, making the use of these treatments and AE management in elderly a daily challenge for clinicians, raising lot of questions. As a consequence, we conducted a bicentric retrospective analysis on patients over 80 years old treated by PD-1 inhibitors. The primary endpoint of this study was to assess the safety of anti-PD1 in patients over 80 years of age in a real-life setting. The secondary endpoint was to assess efficacy.

Material and Methods

Inclusion criteria

All patients over 80 years of age who received at least 1 infusion of nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) or pembrolizumab (2 mg/kg every 3 weeks) for advanced melanoma were retrospectively retrieved from the pharmacy database of 2 institutions (2 french referral center of skin cancer care: Bordeaux University Hospital, France and Toulouse University Institute of Cancer, France). A second group of patients under 80 years of age was randomly determined among all patients treated during the same period in the same institutions.

Data collection

Collected datas were anonymized after collection and were protected during the study. The following data were collected at the time of first infusion: patient's characteristics with age, sex, general condition (body mass index, ECOG status, social personal situation), comorbidities and Charlson Comorbidity Index based on presence or absence of 19 medical conditions

(melanoma not included as a "solid metastatic tumor"), a validated system for stratifying patient's risk of mortality(Extermann 2000)(Charlson et al. 1987). Biologic data (albumin, lymphocyte count), disease characteristics (TNM stage, *BRAF* status, LDH, cerebral involvement) and prior therapies were also collected. Occurrence of AEs was recorded focusing on the grade (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0), number and duration of hospitalizations, need for invasive medical procedures for the management and/or diagnosis, treatments and outcome. Response to anti-PD-1 was evaluated with complete CT scan at week 12 then every 12 weeks up to database lock (July 2017). Progression-free survival (PFS) and OS were calculated as time from onset of treatment until progression or death from any cause, respectively. In patients with no progression or death at time of final data analysis, the date of last contact was used for censored calculation. Statistical analyses were performed using Graph Pad Prism, V.7.01 .

Results

Population and treatment regimen

Thirty-seven patients were included in each group with a median age of 83 years [80-91] for the elderly group and 63 years [24-79] for the “young” patients group, who started PD-1 antibodies between October 2013 and March 2016. Baseline characteristics of the population study are summarized in Table 1. In the elderly group, 26 patients were treated with pembrolizumab, 11 with nivolumab, and respectively 13 and 24 patients in the younger group. Median Charlson Comorbidity Index was 0 [0-9] for both groups. For 16 patients (43%) of the elderly group, anti-PD-1 were given as the first line therapy as well as for 13 patients (35%) in the younger group. Ten patients (27%) had previously been treated with anti CTLA-4 in the two groups. The median follow-up was 15 months for the elderly patients group and 16 months for the young patients group.

Adverse Events

Details of AEs in the elderly and young patients group are provided in Table 2, showing that AE occurrence and severity were not different between the two groups. In the elderly patients group, 25 patients (68%) experienced at least one AE including 10 AEs grades 3-4 and 1 AE grade 5, for 10 patients (27%). Among these patients who experienced severe AEs, two received

ipilimumab as a second line therapy after anti-PD-1 failure and developed these AEs after anti-PD1 interruption. The most common AEs were asthenia (n=7, 19%), colitis (n=6, 16.2%), cutaneous reactions (n=5, 13.5%) and hepatitis (n=5, 13.5%). Severe AEs included hypothyroidism, increased lipase, colitis, hepatitis, renal toxicity, erythroblastopenia and opportunistic infection (cutaneous nocardiosis). One 85-years-old patient had an AE grade 5 recorded here, but anti-PD-1 imputability is indirect as he received nivolumab during 24 months as a first line therapy without any AE, then ipilimumab was given after disease progression. After 2 infusions, he presented grade 3 hepatitis unsuccessfully treated with high dose corticosteroids and ipilimumab definitive interruption. He developed many cutaneous papules and abscesses on the legs diagnosed as *Nocardia Transvalensis* infection after skin biopsy culture. The infection was treated with intravenous ceftazidime and ciprofloxacin. One month later, the patient died in a context of the neoplastic progression and severe asthenia. For 9 patients, the management of AE needed hospitalization. Four of them required invasive procedures to diagnose or manage their AEs (Table 2). For two patients, AEs occurrence and management were responsible of a significant impairment of autonomy with limitation of lifestyle and activities, as evaluated by the need for institutionalization (Fig. 1). For both of them ECOG at the beginning of therapy were 1, and Charlson's score was 0 and 9 at the first infusion. To manage immune related AEs, nine patients required systemic corticosteroids (Table 3) resulting in two cortico-induced diabetes. One patient with immune-related hepatitis required an additive immunosuppression (mycophenolate mofetil). Anti PD-1 interruption has been decided for nine patients (24%) with permanent discontinuation for five patients secondary to renal toxicity (n=2), hepatitis (n=2) and colitis (n=1).

In the young patients group, 23 patients (62%) experienced at least one AE. The most common (Table 2) AEs were skin reaction (n=9, 24%) and asthenia (n=8, 22%). Six patients experienced grade 3 AE (22%) and one grade 4 colitis (3%). None of them have been previously treated by ipilimumab. Seven patients needed hospitalizations with 3 invasive procedures. Four more patients had an outpatient proctosigmoidoscopy. Systemic corticosteroids were necessary for five patients. Finally, anti-PD-1 had to be definitively discontinued for one patient with diarrheas and denutrition related to a celiac-like severe disease, that had been successfully treated by infliximab due to a corticosteroids-dependence.

Efficacy, evaluation of response and survival (Table 3 and Fig. 2 and 3)

In the elderly patients group, 12-weeks disease control rate was 57 % (21/37), Table 3. At the time of database lock, 11/37 patients were alive (three in complete remission, five with stable disease, four with progressive disease). Three patients were still on therapy, and five patients experienced long-term disease control without any current therapy. Out of the twenty-six deaths, five were not due to melanoma (Fig. 2). In the young patients group, disease control rate was 40% at week 12. At the last follow up, 15/37 patients were alive (three in complete remission, two in partial response, three in stable disease and seven with a progressive disease). Median OS and PFS were respectively 15 weeks and 6 months in the elderly group, and respectively 16 and 3 months in the young patients group, without any significant difference within the two groups (Fig. 3, log rank test, $p=0.55$ for OS, $p=0.69$ for PFS).

Discussion

In this retrospective real-life setting series focused on anti-PD-1 usage in 37 very old patients over 80 years of age, we report AEs in occurrence in 68% of patients, with 27% severe AEs ($\geq$ grade 3). In a control population 37 younger patients treated at the same period we did not find any difference in AEs occurrence and severity. Out of 37 elderly patients, 25 experienced at least one AE, which is in accordance with previously reported rates in large randomized controlled trials (Schachter et al. 2017) (Long et al. 2018). In our cohort, most AEs were grade 1-2 without any impairment of social function, autonomy or lifestyle. Serious AEs grade 3-4 were slightly more frequent (27%) in the elderly patients group than previously reported in younger patient series (Boutros et al. 2016) (Weber et al. 2015) (Ribas et al. 2015) but there was no significant difference when compared to real-life younger patients treated in our institution. If nine patients required hospitalization or corticosteroid use ($n=9$), anti-PD-1 permanent discontinuation has been required for only five patients, showing that AEs in older patients are manageable and that ICI can be continued most of the time (87%). We consider retrospectively that four hospitalizations were organized for more safety or for medical monitoring, introducing corticosteroids and anti-thyroid medication or rectosigmoidoscopy, that could overestimate grade 3 AE in the elderly group.

In the elderly patients group, 11 serious AEs grades 3-5 with 3 AEs grade 4 or 5 have been reported: one renal toxicity (interstitial nephritis) and one colitis with hospitalization and invasive management. Two patients experienced an AE grade ≥ 3 after a sequence of a PD-1

inhibitor followed by ipilimumab. It has been previously reported that ICI sequence of therapy may provide more frequent immune related AEs (Boutros et al. 2016). Indeed, it should be used with caution in aged population, as consequences may lead to general health status degradation or death. Friedman et al underlined special considerations for management of immune related AEs in older adults and the need for closer monitoring in this population (Friedman and Wolchok 2017). In a recent retrospective study, 86.5% of patients aged over 75 years old had at least one AE during a treatment by anti-PD-1 for metastatic melanoma including 24.5% with serious AEs with pembrolizumab, and 62.5% of patients treated by nivolumab (but with only 8 patients treated by nivolumab in this study) (Ibrahim et al. 2018). Ipilimumab in older adults was studied in a retrospective series, with 60% of patients aged over 65 years old experienced at least one immune related AE and 20.7% of patients had a serious AEs (Mian et al. 2016). Leroy et al showed that 65% of patients treated by ipilimumab experienced at least one AE and 22% of patients with grade 3 or more AE, with a median age of 82 years old [80-90] (Leroy et al. 2019).

Here, the two populations subgroups (elderly and young) were comparable (Table 1) for all characteristics except for the *BRAF* status, with more *BRAF* wild-type genetic status in the elderly group ($p=0.02$). Indeed, *BRAF* mutation is associated with younger age, as showed by Kim et al. (Kim et al. 2015). We can also think that elderly patients harboring a *BRAF* mutation had been treated first with BRAF + MEK inhibitors targeted therapy, and at progression were not considered for immunotherapy because of central nervous system metastasis, health degradation or bad general status for the age, contrary to the younger group.

Due to retrospective bias, this study has limitations, and AEs grades or rates can be misestimated. Furthermore, due to real-life settings report, our very old patients were carefully selected by physicians prior immunotherapy based on their clinical perception of a favorable global assessment, few comorbidities and a long-life expectancy. Among them, only three patients had a specific oncogeriatric evaluation. This assessment remains useful in case of altered global state, Charlson >2 or multiple comorbidities. Indeed, effect of medical comorbidities imbalances may explain a large part of poorer outcomes for the treatment of melanoma in elderly patients (Rees et al. 2016). The median OS was 15 months and a long-term disease control of 22% of patients in the elderly group. There was no difference for these efficacy results than those observed in younger group (Fig. 3), and also comparable to those reported in the literature. Compared to the study of Muzet et al, OS was 10.1 months and PFS 4.8 months for patients ≥ 65 years, and this was significantly better for older patients (Perier-

Muzet et al. 2018). In a recent retrospective cohort of patients aged over 75 years old treated by immunotherapy for metastatic melanoma, median PFS on pembrolizumab, nivolumab or ipilimumab were equal to 11.9 (95% CI 5.4–18.4), 1.4 (95% CI 0.01–2.8), and 2.8 months (95% CI 2.6-3), respectively, while median OS was not reached in patients who received only pembrolizumab, 8.7 months in the ipilimumab only group, and 23 months in patients receiving several immune therapies sequentially(Ibrahim et al. 2018). A meta-analysis also suggested a better benefit for ipilimumab therapy in older adults than younger patients(Nishijima et al. 2016)·(Hodi et al. 2010)·(Robert et al. 2011)·(Robert et al. 2015)·(Borghaei et al. 2015)·(Ribas et al. 2015). On the contrary, retrospective and subgroup analysis of clinical trials with PD-1-inhibitors failed to show any survival improvement for > 75 years subgroup, whereas these trials have shown a survival benefit in the young (<65) and medium aged (65-75) groups(Nishijima et al. 2016).

This retrospective study shows that anti-PD-1 immunotherapy for metastatic melanoma in very elderly patients seems as safe and as efficient as in younger patients and could be administrated in most of patients without impairment of their way of life. However, our patients have been selected by physicians prior to ICI therapy, so we have to keep in mind that older adults are more vulnerable and that careful determination of health status and oncogeriatric assessment may be useful for decision making.

Figure Legend:

Figure 1. Adverse events consequences and their management in the elderly group.

Figure 2. Response at the data cut-off for the elderly group. Twenty-one deaths were specific deaths (black color) and five were not specific (white color). Median follow up was 15 months [0.5; 31].

Figure 3.

a: Overall survival of the patients reported in the study. No significant difference in overall survival was seen comparing the elderly and the young subgroup (log rank test).

b: Progression-free survival of the patients reported in the study. No significant difference in overall survival was seen comparing the elderly and the young subgroup (log rank test).

Compliance with ethical standards:

Conflict of interest statement: consulting and advisory role for Bristol-Myers Squibb (Dutriaux, Beylot-Barry, Gerard, Meyer); speaker honorarium (Pham-Ledard, Dutriaux, Beylot-Barry, Gerard, Meyer) travelling, expenses and accommodation (Pham-Ledard, Dutriaux, Beylot-Barry, Prey, Gerard, Meyer). consulting and advisory role for Merck Sharp & Dohme (Dutriaux, Beylot-Barry, Meyer); speaker honorarium (Pham-Ledard, Dutriaux, Beylot-Barry, Meyer) travelling, expenses and accommodation (Pham-Ledard, Dutriaux, Gerard,). All other authors declare that they have no conflict of interest.

Informed consent: A written informed consent was obtained from all individual participants included in the study, allowing authors to exploit data anonymously.

Ethical approval and ethical standards: This study has been approved by the ethics committee of the University Hospital of Bordeaux, reference number GP-CE2018/24, and has been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Author's contributions:

All the authors had full access to all the data in the study. Manuscript was prepared by Héloïse Barailler, Nicolas Meyer and Anne Pham-Ledard. Clinical data were prepared and interpreted by Héloïse Barailler, Emilie Gerard, Caroline Dutriaux, Sorilla Prey, Léa Dousset, Marie Beylot-Barry, Cecile Mertens, Nicolas Meyer, Guillemette Salomon and Anne Pham-Ledard. Marie Beylot-Barry, Nicolas Meyer and Anne Pham-Ledard reviewed the paper and provided important advice.

Funding: No relevant funding.

References

- Barailler H, Salomon G, Dutriaux C, et al (2018) Effets indésirables et conséquences des anti-PD-1 chez les patients très âgés (≥ 80 ans) traités pour un mélanome métastatique. *Ann Dermatol Vénéréologie* 145:S321–S322. doi: 10.1016/j.annder.2018.09.523
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoA1507643
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al (2016) Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 13:473–486. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383
- Elias R, Karantanos T, Sira E, Hartshorn KL (2017) Immunotherapy comes of age: Immune aging & checkpoint inhibitors. *J Geriatr Oncol* 8:229–235. doi: 10.1016/j.jgo.2017.02.001
- Extermann M (2000) Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 36:453–471
- Friedman CF, Wolchok JD (2017) Checkpoint inhibition and melanoma: Considerations in treating the older adult. *J Geriatr Oncol* 8:237–241. doi: 10.1016/j.jgo.2017.04.003
- Helissey C, Vicier C, Champiat S (2016) The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities? *J Geriatr Oncol* 7:325–333. doi: 10.1016/j.jgo.2016.05.007
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723. doi: 10.1056/NEJMoA1003466
- Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al (2015) 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* 33:3193–3198. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8448
- Hurez V, Padrón á. S, Svatek RS, Curiel TJ (2017) Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts: Ageing and cancer immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 187:53–63. doi: 10.1111/cei.12875
- Ibrahim T, Mateus C, Baz M, Robert C (2018) Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother* 67:1571–1578. doi: 10.1007/s00262-018-2219-8

- Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, et al (2015) Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 72:1036-1046.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1113
- Leroy V, Gerard E, Dutriaux C, et al (2019) Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. doi: 10.1007/s00262-019-02298-9
- Long GV, Schachter J, Ribas A, et al (2018) 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 36:9503–9503. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9503
- Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, et al (2011) Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer* 2:538–543
- Mian I, Yang M, Zhao H, et al (2016) Immune-related adverse events and survival in elderly patients with melanoma treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 34:3047–3047. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3047
- Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ (2016) Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 45:30–37. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.006
- Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, et al (2018) Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma. *JAMA Dermatol* 154:82. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4584
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al (2015) Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 372:2006–2017. doi: 10.1056/NEJMoa1414428
- Rees MJ, Liao H, Spillane J, et al (2016) Localized melanoma in older patients, the impact of increasing age and comorbid medical conditions. *Eur J Surg Oncol EJSO* 42:1359–1366. doi: 10.1016/j.ejso.2016.01.010
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al (2015) Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:908–918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
- Robert C, Long GV, Brady B, et al (2015) Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med* 372:320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label

phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* 390:1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X

Shaw AC, Trinh V, Bassett RL, et al (2016) Retrospective analysis of safety and efficacy of ipilimumab in elderly patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 34:9540–9540. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9540

Vukmanovic-Stejić M, Rustin MH, Nikolich-Zugich J, Akbar AN (2011) Immune responses in the skin in old age. *Curr Opin Immunol* 23:525–531. doi: 10.1016/j.coi.2011.05.008

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al (2015) 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* 16:375–384. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377:1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684

Baseline characteristics	« Old » population (n=37)	« Young » population (n=37)	P value
Age (years) : Median, range	82 [80-91]	63 [24-79]	-
Gender: Male / Female	18/19	18/19	-
Nivolumab/Pembrolizumab	11/26	13/24	0.61 ¹
M Stage, n (%)			
M1a	6 (16)	1 (3)	0.18 ²
M1b	6 (16)	7 (19)	
M1c	25 (68)	29 (78)	
Cerebral metastasis	7 (19)	12 (32)	0.18 ¹
active	2	6	0.63 ²
inactive	5	6	
BRAF status			
BRAF-mutated (V600)	3 (8)	12 (32)	0.02 ²
BRAF-WT	34 (91)	25 (68)	
Previous radiotherapy	8 (22)	8 (22)	-
Oncogeriatric evaluation	3 (8)	0	-
Lactate Dehydrogenase level (UI/L)			
< upper limit of normal range	19 (51)	20 (54)	0.91 ¹
> upper limit of normal range	11 (30)	9 (24)	
NA	7 (19)	8 (22)	
Previous systemic therapy			
Anti-PD1 as first line therapy	16 (43)	13 (35)	0.48 ²
Anti-PD1 as second line therapy or more	10 (27)	10 (27)	
- after anti-CTLA4	3 (8)	8 (22)	
- after chemotherapy	7 (19)	6 (16)	
- after local treatment	1 (3)	0	
Geriatric assessment			
ECOGStatus:			
0	5 (13)	16 (43)	0.03 ²
1	23 (62)	15 (41)	
2	8 (22)	5 (13)	
≥3	1 (3)	1 (3)	
Comorbidities:			
Myocardial infarction	9	0	-
Congestive heart failure	3	3	-
Cerebrovascular disease	2	0	-
Dementia	1	0	-
Peptic ulcer disease	2	0	-
Diabetes (DNID)	4	2	-
DID	1	0	-
Renal disease	4	0	-
Other tumor (non-metastatic)	10	5	-
Charlson score			
Median, range	0 [0-5]	0 [0-3]	0.02 ²
≥2	12 (32)	3 (8)	
Personal situation			
With family at home	24 (65)	30 (81)	0.25 ²
Alone at home	9 (24)	4 (11)	
Institution	0	0	
NA	4 (11)	3 (8)	
Serum albumin (mg/L)			
Median, range	39 [24-48]	39 [19-48]	-
>30	24 (65)	34 (92)	0.64 ²
≤30	3 (8)	2 (5)	
NA	10 (27)	1(3)	
Lymphocyte count (G/L)			
Median, range	1.4 [0.2-2.7]	1.4 [0.4-3.3]	
Adverse events, n (%)			
At least one	25 (68)	23 (62)	0.61 ¹
At least one grade 1-2	21 (57)	21 (57)	1
At least one grade ≥3	10 (27)	7 (19)	0.42 ¹
Grade 1-2 with treatment interruption	1 (3)	5 (13)	0.22 ²
Grade ≥3 with treatment interruption	8 (22)	5 (13)	0.53 ²

Table 1. Baseline characteristics of the populations of the study (BMI: body mass index, NA: not available, WT: wild type.).

¹Independent *t* test ² Fisher's exact test.

AEs		Grades according to CTCAE v4.0										Action required for the AE management							
Elderly group	Young group	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		Hospitalization		Invasive procedure		Systemic corticosteroids		Additive immunosuppressive therapy	
Skin reaction		4	7	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia		4	6	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism		1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism		3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colitis		4	2	0	3	1	3**	1	1	0	0	2	4	1	3	1	4	0	1
Hepatitis		2	1	0	0	3**	0	0	0	0	0	3	0	2	0	3	0	1	0
Adrenal insufficiency		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Renal toxicity		0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	2	0	0	0
Dysphagia		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia		0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea		0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Anorexia		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry mouth		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythroblastopenia		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0*	0
Arthralgia		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Severe infection		0	0	0	0	0	0	0	0	1**	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Total		25	24	9	10	8	6	2	1	1	0	10 ¹	6 ¹	4 ²	4 ²	9 ³	5	1 ⁴	1
p-value : ⁵ Independent t test; ⁶ Fisher's exact test		0.8 ⁵		0.8 ⁵		0.6 ⁵		1 ⁶		1 ⁶		0.3 ⁵		1 ⁶		0.4 ⁶		1 ⁶	

Table 2. Adverse Events reported in the study with grade and management.

¹Hospitalization (median 15 days [2-54]) was required for 9 patients in the elderly group.

² Invasive procedures were liver biopsy (n=2), colonoscopy (n=3), oesophagogastrroduodenoscopy (n=1) videocapsule endoscopy (n=1) renal biopsy (n=1).

³ 9 patients needed systemic corticosteroids in the elderly group (Table 3).

⁴ Additive immunosuppressive therapy: mycophenolate mofetil (n=1) in the elderly patients group, infliximab (n=1) in the “young” patients group.

⁵Independent t test

⁶Fisher's exact test

* The patient needed intravenous immunoglobulins.

** AEs observed in patients treated by anti-PD-1 and anti-CTLA-4 (1 severe infection and 1 of the 3 hepatitis grade 3).

*** Included one colitis due to *Yersinia enterocolitica*.

	« Old » population(n= 37) No (%)	« Young » population(n=37) No (%)	P-value ⁴ Details on Figure 3; ⁵ Independent t test; ⁶ Fisher's exact test
Progression free survival (months) Median, range	5.5 [0,5-26]	3.5 [0,4-39]	0.69 ⁴
Overall survival (months) Median, range	15 [0,5-31]	16 [0,2-33]	0.55 ⁴
Response at week 12 Complete response	0	0	
Partial response	12(32)	7 (19)	
Stable disease	9(24)	8 (22)	
Progressive disease	15(41)	18 (49)	
Death	1 (3)	4 (11)	
Response at the data cutoff Complete response	3 (8)	3 (8)	
Partial response	1 (3)	2 (5)	
Stable disease	4 (11)	3 (8)	
Progressive disease	3 (8)	7 (19)	
Death	26 (70)	22 (59)	
Specific death	21	20	
Non-specific death	5	1	
NA	0	1	
<u>Management of adverse events</u>			
Impact of AEs Hospitalization	9 (24)	6 (16)	0.39 ⁵
Days of hospitalization			
Median, range	15 [2-54]	4 [2-30]	
≤ 15	5 (56)	5 (56)	
>15	4 (44)	1 (3)	
Impact on quality of life (institution)	2 (5)	0	-
Weight changes after immunotherapy (kilograms)			
Number of patients with weight loss (%)	13 (35)	23 (62)	0.02 ⁵
Median (weight changes, kilograms), range	-3.5 [-1 ; -13]	-4.5 [-1; -15]	
Treatment with corticosteroid ≤0.5mg/kg/day	4 (11)	3 (8)	1 ⁶
0,5-1mg/kg/day	1 (3)	1 (3)	-
≥1-2mg/kg/day	2 (5)	1 (3)	-
≥ 2mg/kg/day	2 (5)	0	-
Pulse	1 (3) ¹	0	-
Corticosteroid and glycemic imbalances	2 (5) ²	0	-
Corticosteroid and infection	1 (3) ³	0	-

Table 3. Management of adverse events.

¹ One patient needed corticosteroid pulse and corticotherapy 2mg/kg/day for an hepatitis.

² One presented a cortico-induced diabete, one loss of glycemic control for a diabetic type 2.

³ One patient had a severe infection due to corticosteroids.

Figure 1 :

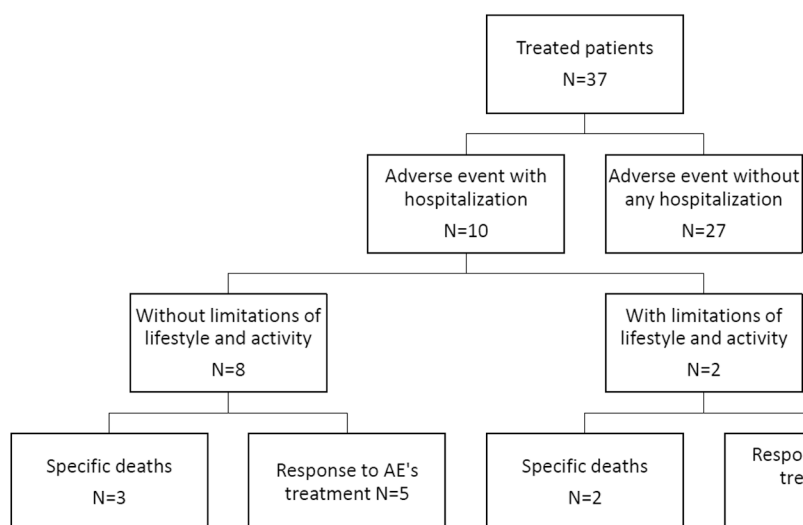


Figure 2 :

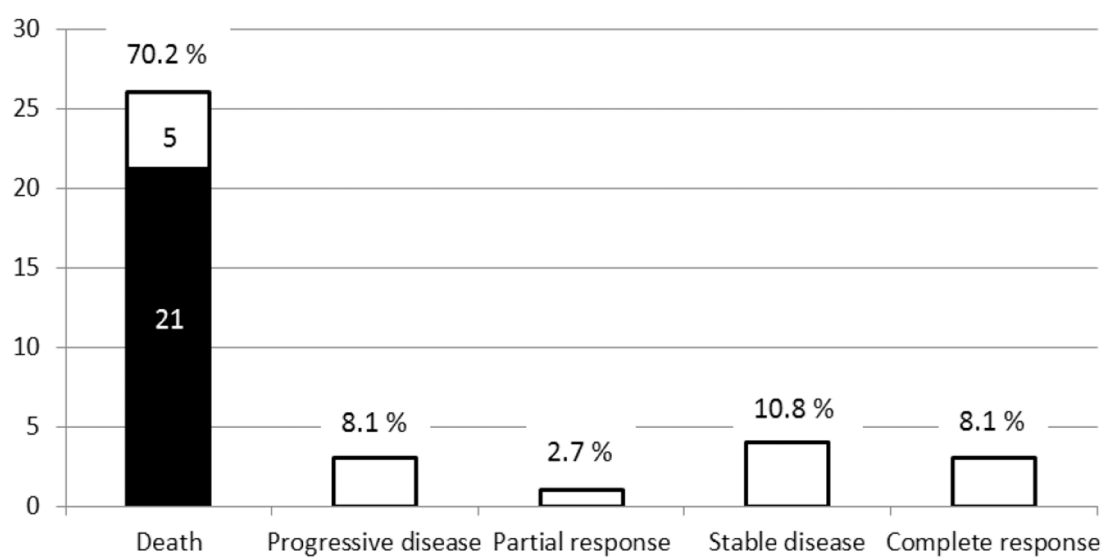
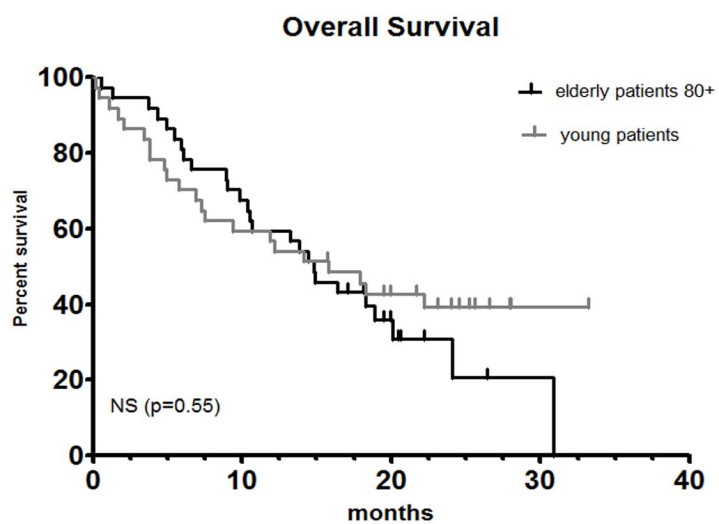
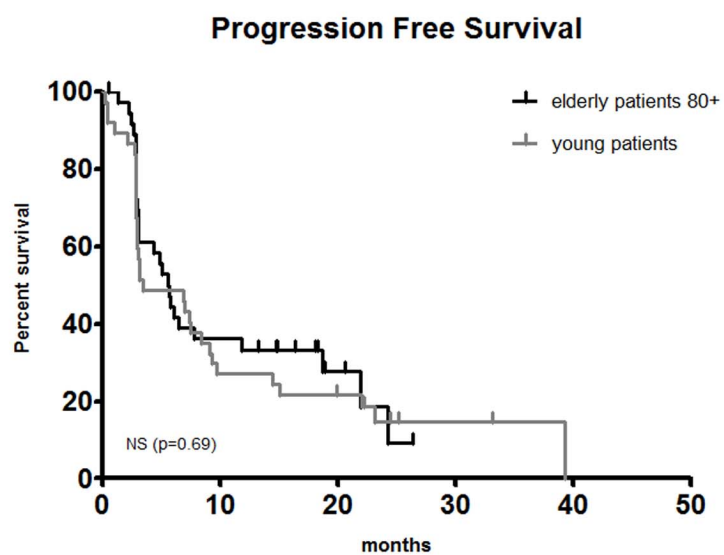


Figure 3 :



a



b

ARTICLE : ETUDE PROSPECTIVE

Impact sur la qualité de vie et l'autonomie des patients de plus de 75 ans traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique: étude prospective monocentrique.

H. Barailler¹, L. Dousset^{1,2}, C. Mertens³, E. Gérard¹, S. Prey^{1,2}, C. Dutriaux¹, M. Beylot-Barry^{1,4}, A. Pham-Ledard^{1,4}

1. Service de Dermatologie, CHU Bordeaux, 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France
2. Université de Bordeaux, INSERM U1035, F-33076, Bordeaux, France
3. Service d'Oncogériatrie, CHU Bordeaux, 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France
4. Université de Bordeaux, INSERM U1053, oncogénèse des lymphomes cutanés, F-33076, Bordeaux, France

Nombre de mots : 2580

Nombre de références : 33

Nombre de tableaux : 2

Nombre de Figures : 2

Auteur correspondant :

Pr Anne Pham-Ledard

Adresse : Service de Dermatologie, CHU Bordeaux, 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France

Phone : +33 5 56 79 47 05/ fax: +33 5 56 79 49 76

Mail : anne.pham-ledard@chu-bordeaux.fr

ORCID: [0000-0003-2960-6084](https://orcid.org/0000-0003-2960-6084)

Mots-clés : Mélanome, Immunothérapie, Anti-PD-1, Qualité de vie, Sujet âgé

Article en cours de soumission aux Annales de Dermatologie et Vénéréologie

Conflits d'intérêts :

BMS: consultant (Beylot-Barry, Dutriaux, Gerard); honoraires d'orateur (Beylot-Barry, Dutriaux, Gerard, Pham-Ledard) dépenses de déplacement congrès (Beylot-Barry, Dutriaux, Gerard, Pham-Ledard, Prey).

MSD: consultant (Beylot-Barry, Dutriaux), honoraires d'orateur (Beylot-Barry, Dutriaux, Pham-Ledard) dépenses de déplacement congrès (Dutriaux, Gerard, Pham-Ledard)

Résumé

Introduction : Nous avons précédemment étudié la tolérance des anti-PD-1 chez les patients ≥ 80 ans traités pour un mélanome, et rapporté dans une étude rétrospective bicentrique une tolérance comparable à celle des patients plus jeunes. Il n'existe pas de données sur la qualité de vie dans cette population.

Matériel et méthodes : Étude prospective monocentrique incluant les patients de plus de 75ans ayant un mélanome métastatique, traités par anti-PD-1. L'objectif était de suivre l'évolution de leur qualité de vie (questionnaires dédiés) et des paramètres oncogériatriques entre l'initiation, puis à 3 et 6 mois du début de l'immunothérapie (état nutritionnel, comorbidités, autonomie, troubles thymiques, cognitifs).

Résultats : Quatorze patients étaient inclus de mars à septembre 2018, d'âge médian 86,5ans [78-94]. Leur état général était bon, avec un score de Charlson médian à 0 [0-4]. Neuf patients étaient évalués à 3 mois et six patients à 6 mois. Les scores obtenus aux questionnaires réalisés à l'inclusion, à 3 mois ou à 6 mois ne montraient pas d'évolution statistiquement significative. Il existait une amélioration non significative du score QLQ-C30 en termes de fonctionnement émotionnel et cognitif.

Discussion : Cette étude est rassurante quant à l'impact potentiel du traitement par anti-PD-1 sur la qualité de vie et l'autonomie des sujets âgés de plus de 75ans, avec les limites liées à son caractère monocentrique, au faible effectif et au suivi maximal de 6 mois. Cependant, le caractère prospectif et les données de l'évaluation oncogériatrique approfondie sur des sujets très âgés sont des données uniques et originales.

Summary :

Introduction: We have previously studied safety of anti-PD1 treatment in elderly (≥ 80 years old) patients and reported a bicentric retrospective cohort showing similar safety profile in elderly and in younger patients. Quality of life evaluation data is still lacking in this specific population.

Material and methods: Prospective, single-center study including patients over 75 years of age with metastatic melanoma treated with anti-PD-1. Endpoint was to monitor quality of life (specific survey) and oncogeriatric assessment at the beginning of therapy, then 3 and 6 months after (nutritional status, comorbidities, autonomy, thymic, cognitive disorders).

Results: Fourteen patients were included from March to September 2018, median age 86.5 years[78-94]. General status was good, with a median Charlson score at 0[0-4]. Nine patients were evaluated at 3 months and six patients at 6 months. There was no significant difference in quality of life scores obtained at baseline and at 3 months and 6 months. QLQ-C30 score analysis showed a non-significant improvement in emotional and cognitive functioning.

Discussion: This study showed that quality of life and autonomy does not seem to be affected by anti-PD-1 treatment in patients aged over 75 years. These results should be taken with caution, due to the low number of patients included, short follow up and monocentric data. Anyway, the prospective analysis and the complete oncogeriatric evaluation and monitoring represent unique and original data.

Introduction :

L'avènement des nouveaux traitements du mélanome, et notamment de l'immunothérapie, a permis une amélioration considérable de la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable[1,2]. Les résultats des études de phase III ont confirmé le maintien d'une réponse au long cours chez les patients traités par anti-PD-1 avec un taux de survie globale à 4 ans de 41,7% pour le pembrolizumab et de 51,7% à 3 ans pour le nivolumab[3,4]. Devant l'augmentation progressive de la population âgée atteinte de cancer et sa sous-représentation dans les essais cliniques, la question du traitement par immunothérapie des sujets de plus de 75 ans est fréquente en pratique clinique d'onco-dermatologie. Plusieurs études ont montré que la tolérance d'un traitement par anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 était similaire chez les patients jeunes par rapport aux patients âgés traités pour un mélanome métastatique[5–8]. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective évaluant le retentissement de l'immunothérapie sur la qualité de vie (QDV) chez les sujets âgés, élément pourtant majeur à prendre en compte dans le traitement spécifique de ces patients [9]. Selon plusieurs études, la QDV influence la survie globale, mais aussi le risque de récurrence chez les patients âgés atteints de cancer[10–12]. Un rapport de 2006 du Ministère de la Santé rappelle que la préservation ou l'amélioration de la QDV des sujets âgés doit être le critère de jugement principal des essais cliniques en oncogériatrie, alors que sont prioritairement évalués les paramètres de réponse et survie dans les autres populations[13]. De même, les recommandations relatives aux essais cliniques sur les traitements carcinologiques du sujet âgé publiées en 2013 par la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique préconisent d'utiliser comme critères de jugement principaux le maintien des capacités fonctionnelles, de l'autonomie et de la QDV [14]. Une revue récente de la littérature portant sur la QDV chez les patients traités pour un mélanome métastatique ou non résecable n'a pas mis en évidence de détérioration de celle-ci sous anti-PD-1[15] et une étude prospective incluant des patients atteints de mélanome (n=78) ou de cancer du sein (n=215) a montré que les patients jeunes avaient une altération de la QDV significativement plus importante par rapport aux sujets âgés[16].

L'objectif de notre étude prospective était d'évaluer chez les patients âgés de plus de 75 ans l'impact sur la QDV et l'autonomie d'un traitement par anti-PD-1 pour un mélanome stade III non résecable ou IV.

Matériels et méthodes :

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique menée au sein du service de Dermatologie du CHU de Bordeaux. L'étude était proposée à tous les patients de plus de 75 ans traités par anti-PD-1, quelle que soit la ligne, pour un mélanome stade III non résecable ou IV pour lesquels on pouvait anticiper une évaluation à 3 mois et 6 mois. Celles-ci ont été finalement effectuées chez ceux restés en vie et n'ayant pas changé de traitement durant cette période. Les patients étaient inclus de mars à septembre 2018. Toutes les évaluations étaient réalisées lors de la première perfusion, puis renouvelées à 3 mois et à 6 mois du début de l'immunothérapie (Annexe 1 et 2). Une partie était composée d'un questionnaire rempli par l'onco-dermatologue référent du patient ou par l'infirmier(e) de l'équipe d'oncogériatrie. Les données suivantes y étaient recueillies : âge, indice de Charlson évaluant les comorbidités (en cas de score ≥ 2 , le patient est considéré comme fragile[17]), poids et indice de masse corporelle au début du traitement, professions antérieures, mode de vie, soins de support, hospitalisation dans les 6 derniers mois, nombre de chutes dans les 12 derniers mois. L'autre partie comprenait les tests oncogériatriques avec les questionnaires QLQ-C30 [18], validé comme un outil de mesure de QDV pour la cancérologie cutanée[19] et le QLQ-ELD14 développé spécifiquement pour la population âgée de plus de 70 ans souffrant d'une pathologie néoplasique[20] évaluant la mobilité, l'inquiétude pour les proches ou pour l'avenir, le maintien de l'autonomie et des activités, le poids de la maladie ainsi que les douleurs articulaires et le support familial. Les autres tests oncogériatriques comprenaient des échelles évaluant l'autonomie : ADL (Activities of Daily Living) qui signe une dépendance majeure lorsqu'il est < 3 et le score IADL (Instrumental Activities of Daily Living) de Lawton sur 4 items qui est pathologique lorsqu'il est < 4 . Étaient aussi effectués le Timed Up and Go, test évaluant le risque de chute, le G8, test de dépistage de fragilité gériatrique chez les patients âgés de plus de 75 ans atteints d'une pathologie néoplasique[21], ainsi que le mini-GDS (Geriatric Depression Scale) évaluant l'état psychologique, et le test de l'horloge (lors de la première perfusion uniquement en cas d'absence de trouble cognitif ou de perte d'autonomie au cours du traitement). Enfin, les données concernant le stade de la maladie étaient prises en compte : stade TNM et type de traitement. Les données de suivi étaient : type de réponse à 12 semaines, effets indésirables et grades, nombre d'hospitalisations, introduction de nouveaux traitements, évolution du poids entre les visites de 3 et 6 mois, changement du mode de vie, chute, apparition de troubles cognitifs et mise en place de soins de support.

L'interprétation des questionnaires de QDV (QLQ-C30 et QLQ-ELD14) se faisait grâce à des régressions linéaires pour chaque question, afin d'obtenir des scores sur une échelle de 0 à 100. Une différence de 5-10 points était considérée comme changement clinique minime, entre 10 et 20 points comme changement clinique modéré et ≥ 20 points comme changement clinique important[22]. Les analyses statistiques sur les questionnaires de QDV étaient réalisées avec le test de Wilcoxon, afin de comparer les résultats à M0, M3 et M6 du début de l'immunothérapie. Un résultat était considéré comme statistiquement significatif si $p \leq 0.01$ [22].

Résultats :

Au total, 14 patients ont été inclus dont les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1. Il s'agissait de 8 femmes et 6 hommes, d'âge médian 86,5 ans [78-94]. Deux patients avaient plus de 90 ans. Huit patients étaient traités par pembrolizumab et 6 par nivolumab. A 3 mois du début du traitement, 9 patients ont été ré-évalués par les questionnaires (5 patients décédés et 2 progressions) et 6 patients à 6 mois du traitement (6 étaient décédés de leur maladie et 2 avaient eu un changement de ligne par chimiothérapie devant une progression de la maladie).

A l'inclusion, 7 patients vivaient à domicile avec leur famille (50%), 4 vivaient seul(e)s avec aide (29%) et 3 vivaient seul(e)s sans aide (21%). Les aides à domicile étaient majoritairement des aides ménagères, sauf pour un patient qui nécessitait un passage infirmier quotidien en raison d'une surveillance de diabète insulino-requérant. Trois patients avaient un test Time up and Go pathologique, avec un temps > 20 secondes. Trois patients avaient chuté dans les 12 derniers mois, avec respectivement 8, 5 et 6 chutes. L'ADL médian à l'inclusion était de 6 [1.5-6] et l'IADL médian était de 4 [2-4]. A l'inclusion, les patients avaient une QDV correcte avec une médiane de l'échelle globale de qualité de vie du questionnaire QLQ-C30 à 66.7 [16.7-100]. Les symptômes les plus sévères étaient la fatigue avec une médiane à 38.9 [0-100], ainsi que la dyspnée et la constipation avec des médianes à 33.3 [0-66.7]. Concernant le QLQ-ELD14, les patients avaient comme plainte principale une mobilité réduite, avec une médiane à 38.9[11.1-100] et des douleurs articulaires avec une médiane à 33.3 [0-100]. Le maintien de l'autonomie et des activités était correct avec un score médian à 66.7 [16.7-100].

A 3 mois et à 6 mois, la comparaison des résultats des tests QLQ-C30 et QLQ-ELD14 réalisés chez les patients toujours en vie et toujours traités par anti-PD-1 ne montraient pas de différences statistiquement significatives par rapport à l'inclusion (Annexe 3 et 4). Il existait cependant une tendance à l'amélioration du QLQ-C30 en termes de fonctionnement émotionnel, fonctionnement cognitif, sans différence statistiquement significative retrouvée (Figures 1 et 2). Une tendance à la diminution de la douleur, dyspnée et constipation à M6 était retrouvée, sans signification statistique (Tableau 2). Le questionnaire QLQ-ELD14 montrait une amélioration concernant le poids de la maladie et une amélioration du maintien des activités et de l'autonomie, de manière non significative. A l'inverse, il y avait une tendance à l'aggravation des douleurs articulaires et à une diminution du soutien familial, mais là aussi non significatives (Figure 1).

A 6 mois de traitement par immunothérapie, il n'y avait pas de modification de l'autonomie des patients puisque seul 1 patient présentait une modification du score ADL (habillage, déplacement, alimentation) et un autre avait une modification du score IADL (toilette et déplacement). Il n'y avait pas de perte de poids significative entre M0 et M6 pour les 6 patients évaluable, avec une médiane à 0 [0-1]. Un patient déclarait avoir un changement de son mode de vie, avec la mise en place d'une aide-ménagère et d'une assistante sociale, et un patient avait eu la prescription de séances de kinésithérapie. Aucun n'avait de trouble cognitif récemment découvert, et un seul patient avait chuté dans les 6 mois. Il n'y avait pas de différence entre le mini-GDS à l'inclusion et à 6 mois de traitement.

Durant le suivi, 3 patients avaient eu des effets indésirables : 2 de grade 1 (hypothyroïdie et lésions psoriasiformes) et 1 de grade 3 à type de thyroïdite et hypophysite ayant nécessité une hospitalisation. Enfin, 2 patients avaient été hospitalisés dans les 6 derniers mois pour infarctus du myocarde et fibrillation auriculaire non imputables au traitement.

Concernant l'efficacité à 3 mois du début de traitement, 5 patients étaient décédés de l'évolution de leur maladie, 2 avaient progressé, 3 étaient stables et 4 avaient une réponse partielle. A 6 mois, 6 étaient décédés de leur maladie, 2 avaient eu un changement de ligne par chimiothérapie, 4 patients étaient stables et 2 en rémission partielle (ces deux derniers groupes étant ceux ayant eu une évaluation de l'évolution de la QDV sous traitement jusqu'à 6 mois).

Discussion

Cette étude prospective monocentrique étudiant la QDV et dds paramètres oncogériatriques spécifiques chez 14 patients âgés de plus de 75 ans traités par anti-PD-1 montre une préservation des échelles de QDV au cours du traitement. En effet, les scores obtenus avec les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-ELD14, réalisés à l'inclusion et répétés au 3^{ème} puis 6^{ème} mois ne se modifiaient pas de manière significative. De même, le traitement ne semble pas avoir d'impact significatif sur les échelles oncogériatriques visant à évaluer l'autonomie, la dépression et l'état nutritionnel chez ces sujets âgés au cours du traitement. Nous avons même détecté une tendance à l'amélioration de certaines échelles fonctionnelles au cours du suivi sous traitement, sans pouvoir démontrer une différence statistiquement significative.

La QDV est un élément central à évaluer chez les patients âgés atteints de cancer, d'autant qu'elle peut influencer la décision thérapeutique, la réponse au traitement ainsi que sa tolérance [23][9]. De plus, le maintien d'une QDV acceptable influence l'observance thérapeutique, et par conséquent l'efficacité, un patient étant plus compliant lorsqu'il estime qu'il supporte bien le traitement. Il a aussi été montré que la QDV était un facteur indépendant prédictif de survie dans le cadre du traitement du mélanome[24–26]. Enfin, chez des patients âgés, l'objectif d'un traitement anticancéreux est différent de celui chez des sujets plus jeunes, le seul allongement de la survie globale ou de la survie sans récurrence n'étant pas suffisant et le maintien d'une QDV correcte pouvant représenter un objectif thérapeutique en soi. Une revue de la littérature de mars 2019, a montré que les patients traités par immunothérapie avaient une QDV comparable voire améliorée par rapport à ceux traités par thérapie ciblée ou chimiothérapie tout en conservant cette QDV au cours du temps[27].

Au moment de l'annonce diagnostique et à la mise en traitement, la QDV est impactée négativement chez environ 1/3 des patients atteints de mélanome quel que soit l'âge, avec des détériorations cliniquement significatives (douleurs plus importantes, diminution du score des échelles physiques et émotionnel, et auto-évaluation de la santé globale moins bonne) [28]. Cette diminution de la QDV semble être corrélée à la sévérité du diagnostic initial et donc à son pronostic [29]. Dans notre étude, l'évaluation initiale de la QDV globale (par le QLQ-C30) était plutôt bonne, avec un score médian à 66.7/100. Ceci pourrait être une conséquence de la sélection des patients ayant été considérés comme suffisamment "FIT" pour recevoir une

immunothérapie (c'est-à-dire des patients autonomes avec aucun facteur de fragilité pouvant recevoir des traitements oncologiques similaires aux patients jeunes)[30]. Le score obtenu ne se modifiait pas de manière significative au cours du temps, témoignant du maintien de la QDV sous traitement, Ceci semble important à souligner, malgré le traitement intraveineux, les allers-retours répétés à l'hôpital de jour souvent éloigné du domicile, les bilans biologiques réguliers...

Dans notre étude, nous avons observé une tendance à l'amélioration avec le temps des échelles fonctionnelles de fonctionnement émotionnel et de fonctionnement cognitif, et une altération de certaines échelles de symptômes. Plusieurs études ont déjà rapporté l'impact des néoplasies et de leur traitement chez les sujets âgés, notamment avec les chimiothérapies, qui influencent négativement les échelles fonctionnelles du QLQ-C30 dans 22 études sur 37 selon une méta-analyse de 2014 [31]. Contrairement à la chimiothérapie, l'immunothérapie est bien tolérée chez les sujets âgés traités pour un mélanome métastatique, ce qui pourrait contribuer au maintien de la des échelles fonctionnelles au cours du traitement. L'encadrement médical et paramédical nécessaire à la mise en œuvre d'un traitement anticancéreux, la prise en charge par une équipe dédiée avec laquelle des liens humains se créent au fil des visites, pourraient même être perçus comme positifs par les malades âgés parfois isolés et en quête de rapports humains. Notre étude n'évaluait pas spécifiquement les effets indésirables de l'immunothérapie, mais seuls 3 patients ont eu un effet indésirable dont un de grade 3 (7%). Cette tolérance correcte de l'immunothérapie a déjà été discutée dans une étude rétrospective de 99 patients avec un âge médian de 80 ans, avec un taux d'EI grade 3-4 de 24.3% pour le pembrolizumab et 32.7% pour l'ipilimumab. Par contre il était plus élevé avec le nivolumab puisque le taux d'EI grade 3-4 s'élevait à 62.5%[32], chiffre qui paraît même étonnant par rapport à l'expérience clinique et aux autres études. Une étude réalisée au sein du CHU de Bordeaux et de Toulouse sur 37 patients de 80 ans et plus a montré un profil de tolérance des anti-PD-1 comparable à un groupe de patients non âgés traités à la même période (n= 37) dans les mêmes centres pour un mélanome métastatique. Le taux d'EI grade 3-4 était de 27% avec 9 patients hospitalisés, dont 4 hospitalisations préventives [33].

En conclusion, cette étude prospective monocentrique met en évidence qu'un traitement par anti-PD-1 chez des sujets âgés de plus de 75 ans ne semble pas avoir d'impact négatif sur leur QDV et autonomie. Les limites de cette étude sont bien entendu le faible effectif et le nombre important de patients n'ayant pas pu réaliser le suivi (décès ou changement de traitement). On peut cependant noter que certains paramètres comme le fonctionnement émotionnel ou physique semblent même s'améliorer avec le temps de manière non significative.

La prise en charge par une équipe pluridisciplinaire et le côté rassurant d'un suivi médical régulier peuvent peut-être contribuer à ces observations. La force de ce travail réside dans le caractère prospectif du recueil de données oncogériatrique exhaustif et approfondi chez des patients très âgés. Des études prospectives avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour pouvoir confirmer ou infirmer ces résultats, et donner des recommandations plus précises sur la prise en charge oncologique spécifique des malades très âgés.

Références :

- [1] 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* 2015;372:320–30.
- [2] Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* 2017;390:1853–62.
- [3] Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance AM, Grob J-J, Mortier L, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2018;36:9503.
- [4] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–56.
- [5] Leroy V, Gerard E, Dutriaux C, Prey S, Gey A, Mertens C, et al. Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019.
- [6] Chiarion Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33.
- [7] Freeman M, Weber J. Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015;3. doi:10.1186/2051-1426-3-S2-P133.
- [8] Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, Johnpulle RAN, Rubin K, Rubinstein SM, et al. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *The Oncologist* 2017;22:963–71.
- [9] Repetto L, Comandini D, Mammoliti S. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:147–52.
- [10] Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: A multicenter study. *Cancer* 2004;101:1090–

8.

- [11] von Gruenigen VE, Huang HQ, Gil KM, Frasure HE, Armstrong DK, Wenzel LB. The association between quality of life domains and overall survival in ovarian cancer patients during adjuvant chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2012;124:379–82.
- [12] Epplein M, Zheng Y, Zheng W, Chen Z, Gu K, Penson D, et al. Quality of Life After Breast Cancer Diagnosis and Survival. *J Clin Oncol* 2011;29:406–12.
- [13] Carrere M.O. Buthion V. Castel P. Modalités de recours aux dispositifs gériatriques lors de la prise en charge des personnes atteintes de cancer. Spécificité de la prise en charge des patients âgés atteints de cancer. Lyon: Groupe de Recherche Economie de la Santé et Réseaux de soins en Cancérologie. 2006.
- [14] Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:3711–8.
- [15] Malkhasyan KA, Zakharia Y, Milhem M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017;30:511–20.
- [16] Quereux G, Bourdon M, Blanchin M, Tessier P, Campone M, Dravet F, et al. Évolution de la qualité de vie au cours du temps suite à un diagnostic d'un mélanome ou d'un cancer du sein : résultats comparatifs sur deux ans. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2017;144:S311.
- [17] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [18] Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1993;2:287–95.
- [19] Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, Arenbergerova M, Samimi M, Manolache L, et al. Quality of life measurement in skin cancer patients: literature review and position paper of

- the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes, Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.
- [20] Wheelwright S, Darlington A-S, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, et al. International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer. *Br J Cancer* 2013;109:852–8.
- [21] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* 2014;9:e115060.
- [22] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16:139–44.
- [23] Zafar SY, Alexander SC, Weinfurt KP, Schulman KA, Abernethy AP. Decision making and quality of life in the treatment of cancer: a review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2009;17:117–27.
- [24] Brandberg Y, Johansson H, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, et al. Role functioning before start of adjuvant treatment was an independent prognostic factor for survival and time to failure. A report from the Nordic adjuvant interferon trial for patients with high-risk melanoma. *Acta Oncol Stockh Swed* 2013;52:1086–93. d
- [25] Butow PN, Coates AS, Dunn SM. Psychosocial predictors of survival in metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17:2256–63.
- [26] Coates A, Thomson D, McLeod GR, Hersey P, Gill PG, Olver IN, et al. Prognostic value of quality of life scores in a trial of chemotherapy with or without interferon in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 1993;29A:1731–4.
- [27] Hall ET, Singhal S, Dickerson J, Gabster B, Wong H, Aslakson RA, et al. Patient reported outcomes for cancer patients receiving immunotherapy: opportunities for palliative care – A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2019.
- [28] Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*

2009;20 Suppl 6:vi51-58.

- [29] Hamel J-F, Pe M, Coens C, Martinelli F, Eggermont AMM, Brandberg Y, et al. A systematic review examining factors influencing health related quality of life among melanoma cancer survivors. *Eur J Cancer* 2016;69:189–98.
- [30] Balducci L. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist* 2000;5:224–37.
- [31] Cheng KK-F, Lim YTE. Quality of life of elderly patients receiving cancer therapy: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2014;5:S74.
- [32] Ibrahim T, Mateus C, Baz M, Robert C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:1571–8.
- [33] Barailler H, Salomon G, Dutriaux C, Prey S, Gérard E, Mertens C, et al. Effets indésirables et conséquences des anti-PD-1 chez les patients très âgés (≥ 80 ans) traités pour un mélanome métastatique. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2018;145:S321–2.

Caractéristiques de la population	n=14
Age (années) : Médiane, extrêmes	86.5 [78-94]
Hommes / Femmes	6/8
Nivolumab/Pembrolizumab	6/8
M Stade, n (%)	
M1a	1 (7)
M1b	1 (7)
M1c	12 (86)
Mode de vie	
Seul(e)	3 (21)
Seule(e) avec aides	4 (29)
Domicile avec famille	7 (50)
Institution / RPA	0
Hospitalisation(s) durant les 6 derniers mois, n (%)	5 (36)
Nombre de patient ayant chuté dans les 12 derniers mois	
n (%)	3 (21)
Médiane, extrêmes	0 [5-8]
Questionnaire G8	
> 14	0
≤ 14	14
Médiane, extrêmes	13 [10-14]
Soins de support avant l'introduction du traitement, n (%)	
Diététicienne	0
Assistante sociale	1 (7)
Psychologue	0
Kinésithérapeute	0
Réseau de soins palliatifs ou HAD	1 (7)
Réajustement thérapeutique	0
<u>Evaluation gériatrique</u>	
Évaluation des comorbidités	
Index de Charlson ajusté	0 [0-4]
Médiane, extrêmes	3 (21)
≥ 2, n (%)	
Évaluation de l'autonomie	
ADL, médiane extrêmes	6 [1.5-6]
IADL, médiane extrêmes	4 [2-4]
Évaluation de la mobilité	
Time up and go test, médiane extrêmes	
<12 secondes, n (%)	16.5 [7-32]
12-20 secondes, n (%)	3 (21)
>20 secondes, n (%)	4 (29)
Non réalisable, n (%)	3 (29)
Non réalisable, n (%)	4 (29)
État nutritionnel	
IMC, médiane extrêmes	
Perte de poids > 10% en 6 mois, n (%)	26.6 [18.7-35.3]
Perte de poids > 10% en 6 mois, n (%)	1 (7)
Évaluation de l'état cognitif (mini-cog)	
Rappel des 3 mots	
≥ 2, n (%)	12 (86)
≤ 1, n (%)	2 (14)
Médiane, extrêmes	3 [1-3]
Test de l'horloge	
≤ 7, n (%)	7 (50)
> 7, n (%)	5 (36)
Non réalisable, n (%)	2 (14)
Évaluation thymique	
Mini-GDS	
Score total nul, n (%)	6 (43)
Score total ≥ 1, n (%)	8 (57)

Tableau 1 : caractéristiques de la population à l'inclusion (n=14)

Questionnaire QLQ-C30	M0 N = 14	M3 N = 9	M6 N = 6	p
Domaines fonctionnels, médiane limites				
Fonctionnement physique (Q1-5)	63.3 [0-100]	73.3 [0-100]	86.7 [40-100]	0.584
Limitation dans les activités quotidiennes (Q6,7)	91.7 [0-100]	83.3 [0-100]	100 [0-100]	1
Fonctionnement émotionnel (Q21-24)	75 [41.7-100]	83.3 [58.3-100]	91.7 [75-100]	0.098
Fonctionnement cognitif (Q20,25)	66.7 [33.3-100]	100 [50-100]	100 [66.7-100]	0.265
Fonctionnement social (Q26,27)	91.7 [16.7-100]	100 [0-100]	100 [83.3-100]	0.371
Échelles de symptômes, médiane limites				
Fatigue (Q10, 12, 18)	38.9 [0-100]	22.2 [11.1-88.9]	33.3 [0-55.5]	0.343
Douleur (Q9, 19)	16.7 [0-83.3]	33.3 [0-83.3]	0 [0-16.7]	0.174
Nausées et vomissements (Q14,15)	0 [0-66.7]	0 [0-50]	0 [0-16.7]	0.346
Items uniques, médiane limites				
Dyspnée (Q8)	33.3 [0-66.7]	0 [0-100]	16.7 [0-66.7]	1
Insomnie (Q11)	0 [0-100]	33.3 [0-66.7]	0 [0-100]	0.414
Perte d'appétit (Q13)	0 [0-66.7]	0 [0-100]	0 [0-33.3]	0.149
Constipation (Q16)	33.3 [0-66.7]	33.3 [0-66.7]	16.7 [0-66.7]	0.586
Diarrhées (Q17)	0 [0-33.3]	0 [0-33.3]	0 [0-0]	1
Difficultés financières (Q28)	0 [0-33.3]	0 [0-33.3]	0 [0-0]	1
Échelle de santé globale / qualité de vie (Q29, 30), médiane limites	66.7 [16.7-100]	75 [33.3-100]	62.5 [33.3-91.7]	0.248

Questionnaire QLQ-ELD14	M0 N = 14	M3 N = 9	M6 N = 6	p
Domaines fonctionnels, médiane rangs				
Mobilité (Q31, 33, 34)	38.9 [11.1-100]	33.3 [0-100]	33.3 [0-66.7]	1
Raideur articulaire (Q32)	33.3 [0-100]	33.3 [0-100]	16.7 [0-66.7]	1
Soutien familial (Q35)	50 [0-100]	66.7 [0-100]	66.6 [0-100]	1
Inquiétude pour les proches (Q36, 37)	25 [0-66.7]	0 [0-50]	0 [0-33.3]	1
Inquiétude sur le futur (Q38-40)	27.8 [0-66.7]	22.2 [0-66.7]	11.1 [0-33.3]	0.345
Maintien de l'autonomie et des activités (Q41,42)	66.7 [16.7-100]	66.7 [33.3-100]	91.7 [50-100]	0.408
Poids de la maladie (Q43, 44)	33.3 [0-66.7]	16.7 [0-66.7]	16.7 [0-100]	0.833

Tableau 2 : médianes des valeurs des différents items du QLQ-C30 et du QLQ-ELD14 à M0, M3 et M6

(Pour le QLQ-C30 un score élevé correspond à un bon niveau d'échelle fonctionnelle et à une bonne qualité de vie globale. A l'inverse, un score élevé signifie avoir des symptômes plus sévères (fatigue, douleur, nausées, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières). Concernant le QLQ-ELD14, un score élevé correspond à une mobilité peu importante, de sévères douleurs articulaires, une grande inquiétude pour les proches et le futur et un poids de la maladie élevé. Par contre, un score élevé correspond à un bon soutien familial et un bon maintien des activités et

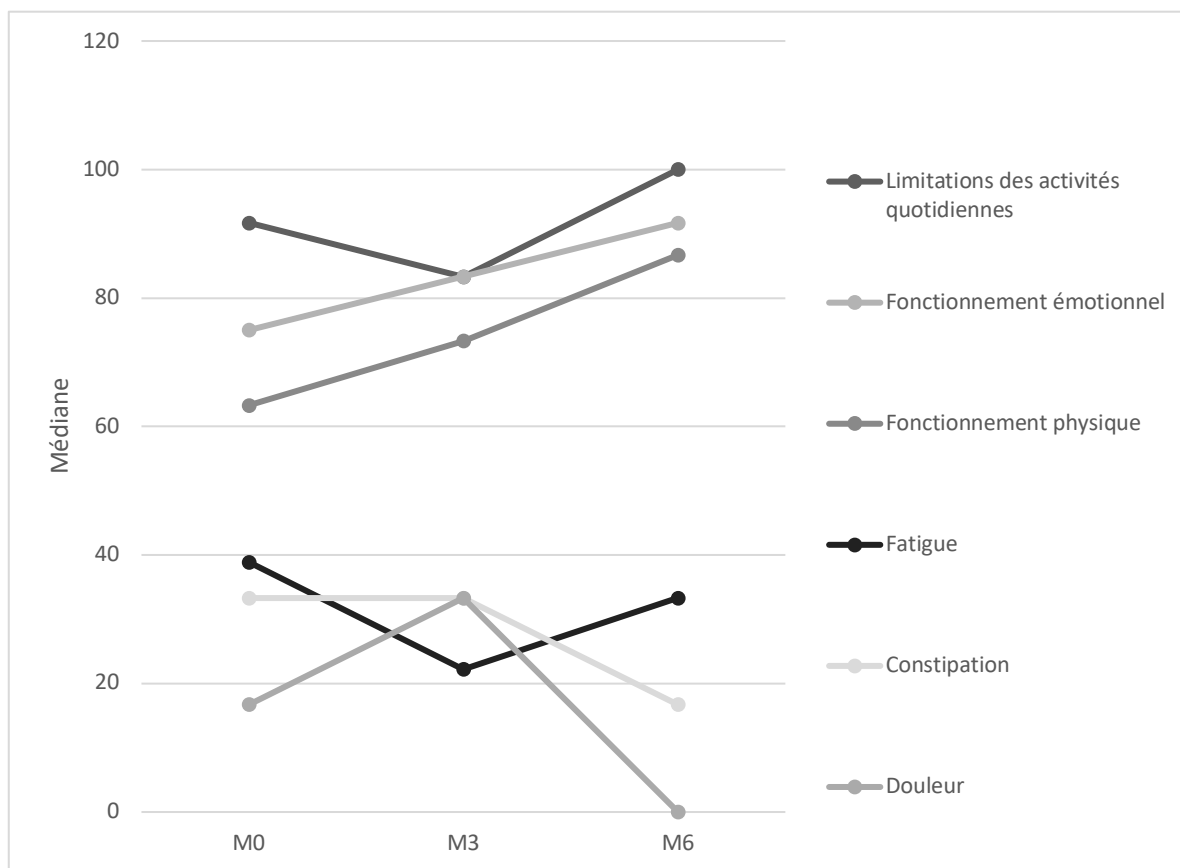


Figure 1 : évolution des médianes des échelles fonctionnelles et physiques du questionnaire QLQ-C30 à l'inclusion (n=14), 3 mois (n=9) et 6 mois (n=6) du début du traitement.

(Pour les échelles fonctionnelles, un score élevé correspond à un bon niveau d'échelle fonctionnelle et à une bonne qualité de vie globale, pour les échelles physiques un score élevé signifie avoir des symptômes plus sévères)

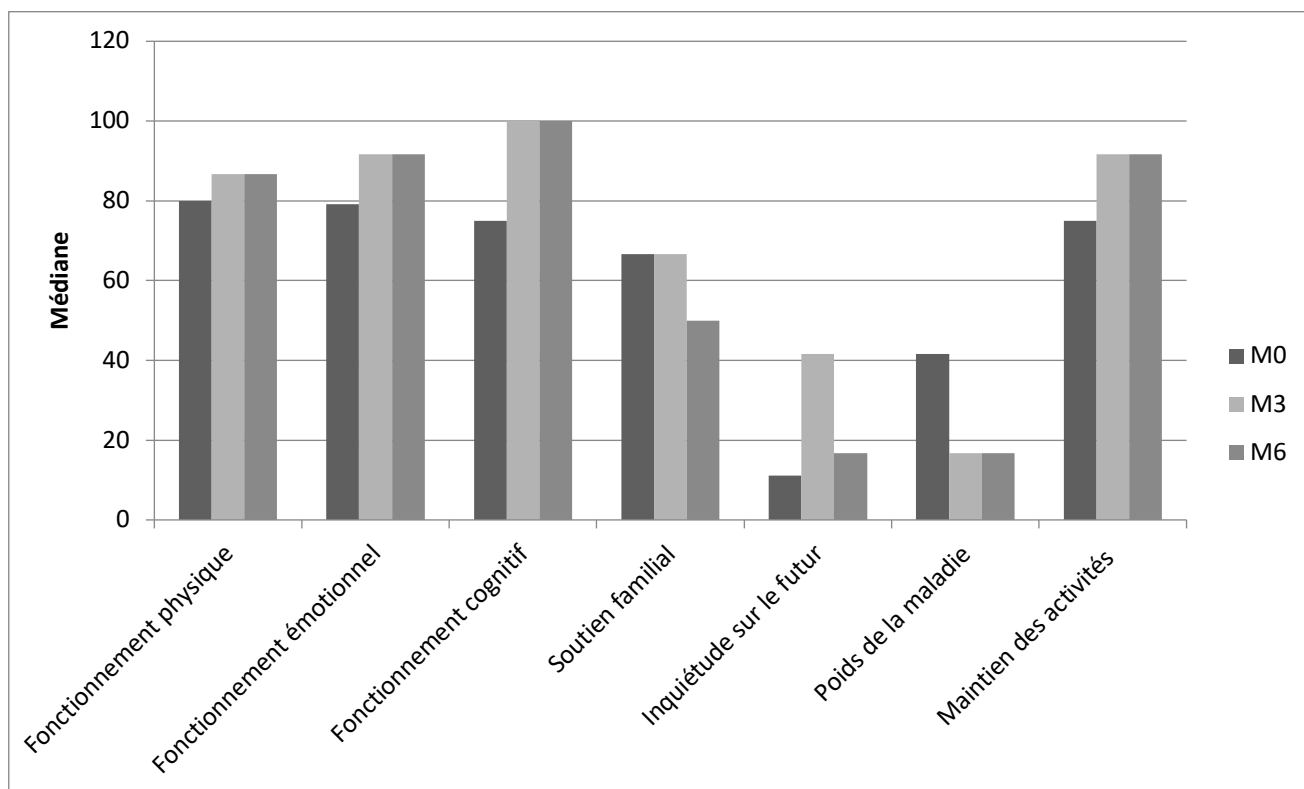


Figure 2 : comparaison des médianes des échelles fonctionnelles du QLQ-C30 et des échelles du QLQ-ELD14 à l'inclusion, 3 mois et 6 mois du début du traitement (N=6)

ANNEXE 1 : Questionnaire initial

Bilan Oncogériatrique **≥ 75 ans**

Nom :

Prénom :

Date de naissance : __/__/____

Etiquette Patient

Critères d'inclusion :

- Mélanome stade III ou IV non résecable
- Traitement par anti-PD1 (1ère ou Xème ligne)
- Age ≥75 ans à l'introduction du traitement
- Inclusion lors de la 1ère perfusion d'immunothérapie

Stade TNM :

Type de traitement :

☐ Nivolumab ☐ Pembrolizumab ☐ Autre

Date de début du traitement :

1ère consultation :

1. Mode de vie / Statut social :

Profession(s) antérieure(s) : _____

Diplôme universitaire obtenus :

- ☐ Certificat d'études primaires (CEP)
- ☐ Brevet (diplôme d'études secondaires)
- ☐ Baccalauréat
- ☐ Diplôme d'étude supérieure
- ☐ Aucun

Domicile :

- ☐ Seul
- ☐ Seul avec aides
- ☐ Avec famille
- ☐ Institution :
 - ☐ Médicalisée
 - ☐ Non médicalisée
- ☐ RPA

Soins de support mis en place avant l'introduction du traitement :

- ☐ Diététicienne
- ☐ Assistante sociale
- ☐ Psychologue
- ☐ Kinésithérapeute
- ☐ Réseau soins palliatifs ou HAD
- ☐ Réajustement thérapeutique

Avez-vous été hospitalisé dans les 6 derniers mois, et dormi au moins une nuit à l'hôpital ou à la clinique ?

(Hors hospitalisation programmée et hors mélanome)

- ☐ Oui
- ☐ Non

Cause : _____

Nombre de chutes dans les 12 derniers mois : _____

2. Autonomie :

ADL		
Hygiène corporelle	Autonome pour sa toilette	1
	A besoin d'aide pour se laver une partie du corps	½
	Aide totale	0
Habillage	Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage	1
	A besoin d'une aide partielle pour s'habiller sans tenir compte des lacets	½
	Aide totale	0
Aller aux toilettes	Autonome pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller	1
	Doit être accompagné(e) ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou s'habiller	½
	Ne peut aller seul(e) aux toilettes	0
Marche	Se met au lit, se lève du lit et se lève d'une chaise sans aide	1
	A besoin de l'aide d'un tiers pour se lever ou se déplacer	½
	Ne se déplace pas, grabataire ou chaise roulante	0
Continence	Continent(e)	1
	Incontinence occasionnelle	½
	Incontinent(e)	0
Repas	Mange seul(e)	1
	Aide pour couper la viande ou peler ses fruits	½
	Dépendant(e)	0
SCORE		<u> </u> /6

IADL – Activités courantes	
Aptitude à utiliser le téléphone :	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas le téléphone spontanément ou incapable de l'utiliser	0
Moyens de transport :	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport en public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné(e)	1
Déplacements limités, en taxi ou en voiture, avec l'aide de quelqu'un	0
Ne se déplace pas	0
Responsabilités à l'égard de son traitement :	
Responsable de la prise correcte de ses traitements (doses et rythmes)	1
Responsable de la prise de ses traitements s'ils sont préparés à l'avance	0
Incapable de prendre seul(e) ses traitements, même s'ils sont préparés à l'avance	0
Aptitude à manipuler l'argent :	
Non applicable, n'a jamais fait	0
Gère ses finances de façon autonome (chèques, budget, loyer, factures, opérations bancaires,...)	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations bancaires, les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Score IADL 4 items	<u> </u> /4

3. **Mobilité** : time Up and Go test
secondes

Temps de réalisation : ____

- Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs ____
- Traverser la pièce – distance de 3 mètres ____
- Faire demi-tour ____
- Revenir s'asseoir ____

4. **Nutrition** :

Perte de poids non intentionnelle >10% en 6 mois :

OUI NON

IMC = _____ Kg/m²

(Poids=_____kg

Taille à l'âge adulte =____m)

G8	
Items	Réponses possibles
Le patient présente-t-il une possible perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problème digestif, difficulté de mastication ou de déglutition ?	0. Anorexie sévère 1. Anorexie modérée 2. Pas d'anorexie
Perte de poids récente (<3 mois)	0. Perte de poids > 3kg 1. Ne sait pas 2. Perte de poids entre 1 et 3 kg 3. Pas de perte de poids
Motricité	0. Du lit au fauteuil 1. Autonome à l'intérieur 2. Sort du domicile
Problèmes neuro-psychologiques	0. Démence ou dépression sévère 1. Démence ou dépression modérée 2. Pas de problème psychologique
IMC	0. IMC< 18,5 1. 21 < IMC > 18,5 2. 23 < IMC > 21 3. IMC > 23
Prend plus de 3 médicaments	0. Oui 1. Non
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0. Moins bonne 0,5. Ne sait pas 1. Aussi bonne 2. Meilleure
Age	0. >85 ans 1. 80-85 ans 2. < 80 ans
Score total	

Si ≤ 14/17 → suivi oncogériatrique en parallèle conseillé

5. Etat cognitif : Rappel des 3 mots et test de l'horloge

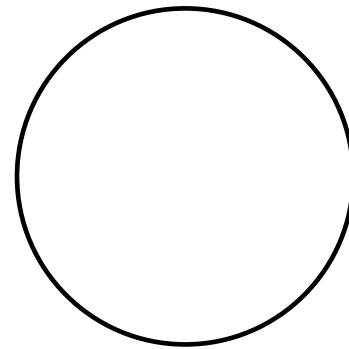
- Clé _____
- Citron _____
- Ballon _____

Test de l'horloge :

Score = ____ / 10

Rappel des 3 mots

- Clé _____
- Citron _____
- Ballon _____



6. État thymique :

Mini-GDS	
Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	Oui =1 Non =0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui =1 Non =0
Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	Oui =0 Non =1
Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui =1 Non =0
Score	____ / 4

7. Comorbidité : Index de morbidité de Charlson ajusté

- Tumeur solide métastatique (6 pts)
- SIDA (4 pts)
- Maladie hépatique modérée à sévère (4 pts)
- N'importe quelle tumeur incluant leucémie et lymphome (2 pts)
- Maladie hépatique légère (2 pts)
- Hémiplégie (2 pts)
- Insuffisance cardiaque congestive (2 pts)
- Démence (2 pts)
- Maladie chronique pulmonaire (1 pt)
- Maladie rhumatologique (1 pt)
- Maladie rénale (1 pt)
- Diabète avec complications chroniques (1pt)

Score = ____ / 24

8. Qualité de vie :

Questionnaire de qualité de vie : QLQ-C30

Date de l'évaluation (JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

1. Avez-vous des difficultés de à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
A cours de la semaine passée :	
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup

11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
15. Avez-vous vomi ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
Au cours de la semaine passée :	
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
18. Etiez-vous fatigué(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup

22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
24. Vous êtes-vous senti(e) depriimé(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple : sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation	
29. Comment évalueriez-vous votre <u>état de santé</u> au cours de la semaine passée ? (Echelle de 1 à 7 : 1= Très mauvaise et 7 Excellente)	_
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre <u>qualité de vie</u> au cours de la semaine passée ? (Echelle de 1 à 7 : 1= Très mauvaise et 7 Excellente)	_

Questionnaire de qualité de vie : QLQ-ELD 14

Date de l'évaluation (JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Au cours de la semaine passée :

- | | |
|---|--|
| 31. Avez-vous eu des difficultés à monter les marches ou les escaliers ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 32. Avez-vous eu des problèmes d'articulation (exemple : raideur, douleur) ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 33. Avez-vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 34. Avez-vous eu besoin d'aide pour les tâches ménagères comme le nettoyage ou les courses ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 35. Vous êtes-vous senti capable de parler de vos maladie avec votre famille ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 36. Avez-vous craint que votre famille ne puisse faire face à votre maladie et votre traitement ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 37. Avez-vous été préoccupé au sujet de l'avenir de vos proches ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 38. Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé à l'avenir ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 39. Avez-vous douté de l'avenir ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 40. Avez-vous eu peur de ce qui pourrait arriver à l'approche de la mort ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |

41. Avez-vous continué à considérer la vie de manière positive ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

42. Vous êtes-vous senti(e) motivé(e) à poursuivre vos loisirs et activités habituels ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

43. A quel point votre maladie vous a-t-elle pesé ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

44. A quel point votre traitement vous a-t-il pesé ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

ANNEXE 2 : Questionnaire de suivi

Suivi Oncogériatrique ≥ 75 ans

Nom :

Prénom :

Date de naissance : __/__/__

Etiquette Patient

Date de réévaluation :

☐ M3 = __/__/2018

☐ M6 = __/__/2018

Réponse à 12 semaines :

☐ Réponse complète ☐ Réponse partielle ☐ Stabilité ☐ Progression

Effets indésirables :

☐ Grade 1 ☐ Grade 2 ☐ Grade 3 ☐ Grade 4

Type (préciser quel effet correspond à quel grade, ex : asthénie grade 1) :

Hospitalisation pour effet indésirable : OUI NON

Si oui, durée d'hospitalisation : ____ Jours

Nombre d'hospitalisation

Introduction d'un traitement : OUI NON

Si oui, lequel :

1. AUTONOMIE

1- Y-a-t-il eu des changements en terme d'autonomie depuis l'introduction du traitement pour :

- Faire votre toilette : oui / non
- Vous habiller : oui / non
- Aller aux WC : oui / non
- Continence urinaire et/ou fécale : oui / non
- Vous déplacer : oui / non
- Vous alimenter : oui / non

Si une réponse est OUI, merci de remplir le questionnaire ADL

2- Y-a-t-il eu des changements en terme d'autonomie depuis l'introduction du traitement pour :

- Votre capacité à utiliser le téléphone : oui/ non
- Votre capacité à faire les courses : oui/ non
- Votre capacité à faire les repas : oui/ non
- L'entretien de votre maison : oui/ non
- La réalisation de vos lessives : oui/ non
- Votre capacité à prendre des moyens de transport : oui/ non
- Votre responsabilité pour la prise des médicaments : oui/ non
- Votre capacité à gérer votre budget : oui/ non

Si une réponse est OUI, merci de remplir le questionnaire IADL

2. DIETETIQUE

Poids actuel :

Albumine:

CRP:

3. TROUBLES THYMIQUES :

Mini-GDS	
Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	Oui =1 Non =0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui =1 Non =0
Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	Oui =0 Non =1
Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui =1 Non =0
Score	___/ 4

D'après le patient et ses proches, apparition ou aggravation de troubles cognitifs dans les 3 derniers mois ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, ont-ils été explorés (IRM, bilan neuro-psychologique..) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Nombre de chutes dans les 3 derniers mois : _____

Depuis l'introduction de l'immunothérapie, y a-t-il eu un changement du mode de vie ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, lequel :

- ☐ Mise en place d'infirmière à domicile (motif: _____)
- ☐ Mise en place d'autre aide à domicile (type : _____)
- ☐ Emménagement chez l'un des proches
- ☐ Institutionnalisation
- ☐ Séjour en SSR
- ☐ HAD
- ☐ Autre : _____

4. INTERVENTIONS MISES EN PLACE DEPUIS le dernier questionnaire :

Dietéticienne : OUI / NON

Fréquence :

Assistante sociale : OUI / NON

Fréquence :

Psychologue : OUI / NON

Fréquence :

Kinésithérapeute : OUI / NON

Fréquence :

Réseau soins palliatifs ou HAD : OUI / NON

Fréquence :

Réajustement thérapeutique : OUI / NON

Avez-vous été hospitalisé dans les 3 derniers mois, et dormi au moins une nuit à l'hôpital ou à la clinique ?

(Hors hospitalisation programmée et hors mélanome)

- ☐ Oui
- ☐ Non

Cause : _____

5. QUALITE DE VIE :

Questionnaire de qualité de vie : QLQ-C30	
Date de l'évaluation (JJ/MM/AAAA) _ _ / _ _ / _ _ _ _	
45. Avez-vous des difficultés de à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
46. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
47. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
48. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
49. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
A cours de la semaine passée :	
50. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
51. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
52. Avez-vous eu le souffle court ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
53. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup

54. Avez-vous eu besoin de repos ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
55. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
56. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
57. Avez-vous manqué d'appétit ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
58. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
59. Avez-vous vomi ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
Au cours de la semaine passée :	
60. Avez-vous été constipé(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
61. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
62. Etiez-vous fatigué(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
63. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
64. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup

65. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
66. Vous êtes-vous fait du souci ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
67. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
68. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
69. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
70. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
71. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple : sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
72. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1 = pas du tout 2 = un peu 3 = assez 4 = beaucoup
Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation	
73. Comment évalueriez-vous votre <u>état de santé</u> au cours de la semaine passée ? (Echelle de 1 à 7 : 1= Très mauvaise et 7 Excellente)	__
74. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre <u>qualité de vie</u> au cours de la semaine passée ? (Echelle de 1 à 7 : 1= Très mauvaise et 7 Excellente)	__

Questionnaire de qualité de vie : QLQ-ELD 14

Date de l'évaluation (JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Au cours de la semaine passée :

- | | |
|---|--|
| 75. Avez-vous eu des difficultés à monter les marches ou les escaliers ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 76. Avez-vous eu des problèmes d'articulation (exemple : raideur, douleur) ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 77. Avez-vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 78. Avez-vous eu besoin d'aide pour les tâches ménagères comme le nettoyage ou les courses ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 79. Vous êtes-vous senti capable de parler de vos maladie avec votre famille ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 80. Avez-vous craint que votre famille ne puisse faire face à votre maladie et votre traitement ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 81. Avez-vous été préoccupé au sujet de l'avenir de vos proches ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 82. Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé à l'avenir ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 83. Avez-vous douté de l'avenir ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |
| 84. Avez-vous eu peur de ce qui pourrait arriver à l'approche de la mort ? | 1 = pas du tout
2 = un peu
3 = assez
4 = beaucoup |

85. Avez-vous continué à considérer la vie de manière positive ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

86. Vous êtes-vous senti(e) motivé(e) à poursuivre vos loisirs et activités habituels ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

87. A quel point votre maladie vous a-t-elle pesé ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

88. A quel point votre traitement vous a-t-il pesé ?

1 = pas du tout

2 = un peu

3 = assez

4 = beaucoup

Annexe 3 : Comparaison des valeurs du QLQ-C30 et du QLQ-ELD14 entre M0 et M3 (n=9).
(Pour le QLQ-C30 un score élevé correspond à un bon niveau d'échelle fonctionnelle et à une bonne qualité de vie globale. A l'inverse, un score élevé signifie avoir des symptômes plus sévères (fatigue, douleur, nausées, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières). Concernant le QLQ-ELD14, un score élevé correspond à une mobilité peu importante, de sévères douleurs articulaires, une grande inquiétude pour les proches et le futur et un poids de la maladie élevé. Par contre, un score élevé correspond à un bon soutien familial et un bon maintien des activités et de l'autonomie.)

Comparaison M0-M3 (N=9)								
			Amélioration clinique, n			Détérioration clinique, n		
P value			Changement minime	Changement modéré	Changement important	Changement minime	Changement modéré	Changement important
EORTC QLQ- C30	Fonctionnement physique	0.397	2	1	2	0	2	0
	Limitation des activités quotidiennes	0.414	0	0	1	0	1	2
	Fonctionnement émotionnel	0.671	1	1	2	1	0	2
	Fonctionnement cognitif	0.930	0	1	3	0	2	2
	Fonctionnement social	1	0	2	1	0	2	1
	Fatigue	0.447	0	0	2	0	3	3
	Douleur	0.676	0	1	2	0	5	2
	Nausées et vomissements	0.854	0	0	1	0	2	1
	Dyspnée	1	0	0	3	0	0	2
	Insomnie	0.797	0	0	3	0	0	5
	Perte d'appétit	0.414	0	0	1	0	0	2
	Constipation	0.548	0	0	3	0	0	5
	Diarrhées	0.773	0	0	2	0	0	1
	Difficultés financières	0.773	0	0	1	0	0	2
	Échelle globale de qualité de vie	1	1	0	3	0	2	1
EORTC QLQ- ELD14	Mobilité	1	0	2	1	0	2	2
	Raideur articulaire	0.824	0	0	3	0	0	4
	Soutien familial	1	0	0	4	0	0	4
	Inquiétude pour les proches	0.173	0	0	3	0	0	0
	Inquiétude sur le futur	0.829	0	3	0	0	5	1
	Maintien de l'autonomie et des activités	0.234	0	0	5	0	2	1
	Poids de la maladie	1	0	0	3	0	2	2

Annexe 4 : Comparaison des valeurs du QLQ-C30 et du QLQ-ELD14 entre M0 et M6 (n=6).
(Pour le QLQ-C30 un score élevé correspond à un bon niveau d'échelle fonctionnelle et à une bonne qualité de vie globale. A l'inverse, un score élevé signifie avoir des symptômes plus sévères (fatigue, douleur, nausées, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières). Concernant le QLQ-ELD14, un score élevé correspond à une mobilité peu importante, de sévères douleurs articulaires, une grande inquiétude pour les proches et le futur et un poids de la maladie élevé. Par contre, un score élevé correspond à un bon soutien familial et un bon maintien des activités et de l'autonomie.)

Comparaison M0-M6 (N=6)								
P value			Amélioration clinique, n			Détérioration clinique, n		
			Changement minime	Changement modéré	Changement important	Changement minime	Changement modéré	Changement important
EORTC QLQ- C30	Fonctionnement physique	0.584	1	1	1	0	0	1
	Limitation des activités quotidiennes	1	0	1	0	0	0	1
	Fonctionnement émotionnel	0.098	2	1	1	0	0	0
	Fonctionnement cognitif	0.265	0	2	2	0	0	0
	Fonctionnement social	0.371	0	2	0	0	0	0
	Fatigue	0.343	0	0	1	0	0	4
	Douleur	0.174	0	2	1	0	0	0
	Nausées et vomissements	0.346	0	0	0	0	2	0
	Dyspnée	1	0	0	1	0	0	2
	Insomnie	0.414	0	0	1	0	0	2
	Perte d'appétit	0.149	0	0	0	0	0	3
	Constipation	0.586	0	0	1	0	0	2
	Diarrhées	1	0	0	1	0	0	0
	Difficultés financières	1	0	0	1	0	0	0
	Échelle globale de qualité de vie	0.248	1	0	1	0	1	3
EORTC QLQ- ELD14	Mobilité	1	0	1	1	0	0	1
	Raideur articulaire	1	0	0	2	0	0	2
	Soutien familial	1	0	0	2	0	0	2
	Inquiétude pour les proches	1	0	0	1	0	0	1
	Inquiétude sur le futur	0.345	0	2	1	0	1	0
	Maintien de l'autonomie et des activités	0.408	0	1	2	0	2	0
	Poids de la maladie	0.833	0	0	3	0	1	2

Annexe 5 : Caractéristiques détaillées du questionnaire G8 à l'inclusion des patients (n=14)

Item G8	N, (%)
Médiane, extrêmes	13, [10-14]
Perte d'appétit Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	0 5 (36) 9 (64)
Perte de poids récente Perte de poids > 3kg Ne sait pas Perte de poids entre 1 et 3 kgs Pas de perte de poids	2 (14) 0 3 (21) 9 (64)
Motricité Du lit au fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	1 (7) 1 (7) 12 (86)
Problèmes neuropsychologiques Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de problème psychologique	0 2 (14) 12 (86)
IMC IMC<18,5 21<IMC>18,5 23<IMC>21 IMC>23	0 2 (14) 0 12 (86)
Prend plus de 3 médicaments Oui Non	8 (57) 6 (43)
Ressenti de l'état de santé par rapport à la plupart des personnes de son âge Moins bonne Ne sait pas Aussi bonne Meilleure	1 (7) 0 11 (79) 2 (14)

Annexe 6 ; Caractéristiques à l'inclusion des patients décédés au cours du suivi (n=6)

* Non fait car douleurs d'arthrose

** Non fait car DMLA sévère

*** Non fait car marche difficile

¹ : les hospitalisations étaient dues à une chirurgie mammaire, un remplacement valvulaire sous TAVI et une PTH gauche

Patient	Age à l'inclusion	G8	Hospitalisation récente <12 mois	Nombre chute <12 mois	État nutritionnel		Evaluation de l'autonomie		Evaluation mobilité	Evaluation thymique	Evaluation comorbidités	Evaluation de l'état cognitif	
					IMC	Perte de poids >10%	ADL	IADL	Time up and go test (secondes)	Mini-GDS	Score de Charlson	Rappel des 3 mots	Test de l'horloge
1	80	13	0	0	28,3	0	6	4	23	1	1	4	10
2	94	10	1¹	0	30,4	0	6	2	NF*	4	0	6	NF**
3	91	11	1¹	5	23,6	0	5,5	3	NF***	1	1	6	8
4	88	11	0	6	26,4	0	1,5	2	NF***	1	4	6	6
5	83	10	1¹	0	30,8	1	6	4	10	1	3	6	9
6	86	13	0	0	23,4	0	6	4	19	0	0	5	9

Annexe 7 : Caractéristiques à l'inclusion des patients poursuivant le traitement par anti-PD-1 à 6 mois du début du traitement (n=6)

¹ Les hospitalisations étaient dans le cadre de la prise en charge du mélanome métastatique (vulvectomie partielle et ponction lombaire)

* Time up and go et test de l'horloge non réalisés en raison d'une DMLA.

Patient	Age à l'inclusion	G8	Hospitalisation récente <12 mois	Nombre chute <12 mois	État nutritionnel		Evaluation de l'autonomie		Evaluation mobilité	Evaluation thymique	Evaluation comorbidités	Evaluation de l'état cognitif	
					IMC	Perte de poids >10%	ADL	IADL	Time up and go test (secondes)	Mini-GDS	Score de Charlson	Rappel des 3 mots	Test de l'horloge
1	89	13	0	8	32,4	0	6	4	32	1	2	5	5
2	88	13	1¹	0	18,7	0	6	4	7	0	0	5	8
3	85	13	0	0	25,6	0	5,5	4	20	0	0	6	8
4	87	14	0	0	18,7	0	6	3	10	0	0	4	6
5	78	10	1¹	0	24,1	0	6	4	14	0	0	6	8
6	82	13	0	0	35,3	0	5	3	NA*	2	1	6	NA*

DISCUSSION

I. Limites des articles

A. Choix de l'âge

La population âgée est une population très hétérogène devant les antécédents, les comorbidités et les traitements de chaque individu, l'âge physiologique pouvant être très distinct de l'âge "administratif". Pour l'étude rétrospective, contrairement à beaucoup d'études qui étudient des patients de plus de 70 ans, nous avons choisi de fixer la limite d'âge à 80 ans afin d'inclure les patients très âgés et donc les patients potentiellement les plus fragiles. En effet, au vu de notre objectif qui était d'évaluer la tolérance de l'immunothérapie par anti-PD-1 chez les sujets très âgés, cela nous semblait plus pertinent. Néanmoins, cette limite d'âge de 80 ans ne peut être aussi discriminante qu'une évaluation oncogériatrique afin de déterminer les patients les plus fragiles. De plus, dans notre étude rétrospective, sur 37 patients seuls 3 avaient eu une évaluation oncogériatrique spécialisée.

L'étude prospective sur la qualité de vie a été faite sur une série prospective de patients âgés de plus de 75 ans. Cette limite d'âge a été posée après discussion avec les oncogéiatres, afin de réaliser l'évaluation oncogériatrique standardisée chez le plus grand nombre de patients. L'INCa recommande l'utilisation du questionnaire G8 à partir de 75 ans et les limites habituellement choisies dans les études varient entre 70 et 80 ans. Compte tenu de la courte période d'inclusion, cette limite permettait d'inclure un nombre plus important de patient et d'évaluer au mieux l'impact sur la qualité de vie de l'immunothérapie en vie réelle.

B. Hétérogénéité de la population

Ces deux études comportaient une population hétérogène, en particulier l'étude rétrospective, ce qui reflète l'utilisation des anti-PD-1 en vie réelle à la période où les études ont été menées, les indications variant au gré des obtentions d'AMM et des remboursements des différents médicaments. Notamment, l'utilisation de l'ipilimumab en première ligne à partir de 2011, puis en 2^{ème} ligne ensuite (la molécule n'est plus remboursée actuellement) modifie

très certainement le profil de tolérance des anti-PD-1 s'ils sont réalisés de manière séquentielle après l'ipilimumab par rapport à une première ligne thérapeutique. Nous n'avons pas inclus les patients traités par double immunothérapie devant le risque accru d'effets indésirables et donc les impacts possibles sur la qualité de vie et l'autonomie des patients âgés, cependant, comme souligné ci-dessus certains patients avaient reçu de l'ipilimumab antérieurement. Un recueil rétrospectif sur 67 patients atteints de mélanome s'est penché sur l'impact d'un traitement par anti-PD-1 suite à un effet indésirable grave sous ipilimumab ayant requis un traitement immunosuppresseur. Seuls 2 patients (3%) avaient une récurrence des mêmes EI sous anti-PD-1, et 23 patients (34%) avaient de nouveaux effets indésirables, avec un arrêt du traitement pour 8 d'entre eux (12%). Le traitement par anti-PD-1 semble donc pouvoir être administré après un effet indésirable grave sous anti-CTLA-4¹⁶⁰. Dans les deux études, les patients étaient inclus qu'ils soient en première ou en X^{ème} ligne de traitement, quel que soit le statut du gène *BRAF*. Cela influe donc sur l'efficacité et la réponse au traitement, c'est pourquoi l'évaluation de l'efficacité n'était pas l'objectif principal. De même, comparer notre cohorte âgée à une cohorte plus jeune traitée à la même période permettait d'obtenir la même hétérogénéité au sein du groupe "contrôle". Par exemple, il semblerait que l'immunothérapie soit moins efficace après une première ligne de traitement par thérapie ciblée. Une étude sur 40 patients ayant reçu des inhibiteurs de BRAF et/ou inhibiteurs de MEK en première ligne, a montré qu'aucun patient ne répondait à l'ipilimumab réalisé en deuxième ligne¹⁶¹. Une autre étude sur 74 patients portant sur l'efficacité des anti-PD-1 après une première ligne de traitement, a montré que les anti-PD-1 étaient moins efficaces chez les patients mutés *BRAF*¹⁶². Cela peut aussi être expliqué par le fait que les patients n'ayant pas répondu ou progressant sous thérapie ciblée présentent une maladie plus agressive.

Dans les deux études, les patients étaient inclus indépendamment de leurs antécédents personnels et leurs médications, cela pouvant diminuer et modifier la tolérance au traitement. Il semblerait par exemple que la présence d'un terrain auto-immunitaire préalable augmente le risque d'effet indésirable d'origine immunologique en cas de traitement par immunothérapie pour un mélanome métastatique¹⁶³. D'autres facteurs semblent influencer la réponse au traitement comme le démontre une étude rétrospective récente sur 2046 patients de différentes cohortes indépendantes, atteints de mélanome métastatique, qui montrait que l'obésité était associée à une meilleure survie globale et à une meilleure survie sans progression, qu'ils soient traités par thérapie ciblée, immunothérapie ou chimiothérapie¹⁶⁴.

C. Comorbidités et état général

Les patients inclus dans l'étude rétrospective avaient un très bon état général à l'inclusion. Le score de Charlson médian était de 0 [0-5] et seuls 12 patients avaient un score ≥ 2 . Les patients étaient majoritairement OMS 1 pour 63 % de la population. Cela peut être expliqué par la sélection préalable des onco-dermatologues concernant l'éligibilité des patients à un traitement par anti-PD-1. Les patients qui avaient été recusés pour un traitement par immunothérapie en amont n'avaient pas été inclus, induisant un biais de sélection certain. Il aurait été intéressant d'obtenir le nombre et le profil des patients recusés pour l'immunothérapie à cette période, cependant cette donnée n'a pas pu être obtenue. En effet, les décisions de soins de support seuls, si elles sont discutées collégialement, ne font pas systématiquement l'objet d'une RCP par conséquent il semblait impossible d'obtenir un recueil exhaustif de ces cas.

Il en est de même pour l'étude prospective, puisque les patients inclus étaient en bon état général. Les patients vivaient majoritairement seuls à domicile pour 50% d'entre eux. Le score de Charlson médian était à 0 [0-4], avec seulement 3 patients ayant un score ≥ 2 . Les patients avaient aussi été préalablement sélectionnés par les onco-dermatologues lors des discussions en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, avec discussion de leur éligibilité ou non à un traitement par anti-PD-1. Les patients jugés « trop fragiles » pour recevoir un traitement par immunothérapie n'ont pas été inclus dans l'étude.

II. Avenir de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique

Au vu des perspectives thérapeutiques qui sont actuellement en développement, avec des combinaisons thérapeutiques, des séquences de traitement complexes, il semble urgent que des essais cliniques soient dédiés aux sujets âgés. En effet, si la tolérance des anti-PD-1 en monothérapie est acceptable en particulier chez les aînés, l'effet des combinaisons chez des personnes fragiles est absolument inconnu et l'intérêt thérapeutique reste à déterminer. En effet, chez le sujet âgé, prolonger la survie est un objectif en soi mais la préservation de la qualité de vie, du fonctionnement social et de la qualité de vie sont des éléments primordiaux. Les paragraphes suivants illustrent rapidement les développements attendus en immunothérapie dans le mélanome.

A. Combinaison immunothérapie et thérapie ciblée

L'intérêt d'un traitement combiné par immunothérapie et thérapie ciblée est d'associer deux traitements efficaces dans le traitement du mélanome métastatique avec des mécanismes différents mais complémentaires. Cela permet d'avoir une réponse rapide avec un haut taux de réponse avec les inhibiteurs de BRAF et de MEK, et une réponse au long cours avec l'immunothérapie¹⁶⁵. Plusieurs études ont démontré que les thérapies ciblées modulent le microenvironnement tumoral, et cela pourrait agir en synergie avec les modifications liées aux anti-PD-1, en augmentant l'immunité anti-tumorale¹⁶⁶. Ces modifications du microenvironnement tumoral pourraient améliorer l'efficacité de l'immunothérapie¹⁶⁷. Une étude de phase I combinant le vemurafenib et l'ipilimumab avait été débutée, mais rapidement stoppée devant des effets indésirables hépatiques¹⁶⁸. Une étude de phase I étudiant l'association du dabrafenib +/- trametinib et les anti-PD-1 montrait une tolérance correcte de cette association¹⁶⁹. Une étude encourageante de phase Ib associant l'anti-PD-L1 atezolizumab, cobimetinib et vemurafenib chez les patients *BRAF* mutés, montrait un taux d'effets indésirables grade 3 ou 4 de 44.1% et un taux de réponse de 85.3% chez 34 patients¹⁷⁰. Une étude de phase II incluant 60 patients dans chaque bras comparait des patients traités par dabrafenib, trametinib et pembrolizumab ou dabrafenib, trametinib et placebo pour un mélanome métastatique muté *BRAF*. Le taux de réponse était plus bas dans le groupe pembrolizumab versus placebo (63 contre 72%). La médiane de survie sans progression était de 16 mois pour le pembrolizumab contre 10,3 mois pour le groupe placebo. Le taux d'effet indésirable grade 3 ou plus était de 58% dans le groupe pembrolizumab contre 27% dans le groupe placebo¹⁷¹. Une étude de dose phase II est actuellement en cours (MK-3475-022/KEYNOTE-022). Une autre étude de phase II étudie l'association du dabrafenib, trametinib et nivolumab chez les mélanomes *BRAF* mutés ou non. 14 patients ont été inclus avec un taux de réponse objective de 91% pour 11 patients. 3 patients ont dû arrêter l'étude pour effet indésirable¹⁷². Deux études de phase III sont en cours : COMBI-I étudiant le trametinib, dabrafenib et spartalizumab chez les mélanome mutés *BRAF*¹⁷³, et TRILOGY comparant vemurafenib, cobimetinib et atezolizumab versus vemurafenib et cobimetinib seul chez les mélanomes mutés non traités antérieurement.

B. Traitement séquentiel

Afin d'optimiser la tolérance et d'améliorer la réponse au traitement, des études cliniques ont été faites sur les traitements séquentiels d'immunothérapie ou de thérapie ciblées. Ascierto et al. a étudié l'intérêt d'un traitement par ipilimumab avant ou après un traitement par vemurafenib et dabrafenib chez 93 patients. La survie globale médiane était significativement plus longue pour les patients ayant été traités par ipilimumab en premier par rapport aux patients qui avaient reçu de l'ipilimumab après une progression sous thérapie ciblée¹⁷⁴. Une autre étude de cohorte sur 264 patients a montré que le traitement par immunothérapie avant le traitement par inhibiteur de BRAF n'influait pas négativement la réponse au traitement, avec une médiane de survie globale de 19.6 mois¹⁶¹. A ce jour, il n'existe pas de recommandations claires sur le schéma du traitement séquentiel.

Plusieurs études sont actuellement en cours : l'étude DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) est une étude de phase III qui étudie l'intérêt d'un traitement séquentiel par dabrafenib et trametinib puis ipilimumab et nivolumab ou la séquence inverse dans le mélanome métastatique. Une étude de phase II SECOMBIT est aussi en cours, visant à évaluer l'intérêt d'un traitement par thérapie ciblée puis ipilimumab et nivolumab ou le schéma inverse dans le mélanome métastatique muté *BRAF*. L'étude EORTC1612-MG est aussi en cours, une étude de phase 2 étudiant l'association de thérapie ciblée (encorafénib et binimétinib) suivie d'une association d'immunothérapie (ipilimumab et nivolumab) par rapport à une association d'immunothérapie immédiate, chez des patients ayant un mélanome métastatique avec mutation *BRAF* V600.

C. Double immunothérapie

Plusieurs études ont été réalisées en bithérapie dans le cadre du mélanome métastatique, notamment avec l'association du nivolumab et de l'ipilimumab et l'association pembrolizumab plus ipilimumab, à différentes doses. Cependant, si l'efficacité est augmentée par rapport à la monothérapie, le risque important d'EI grave incite à la plus grande prudence notamment chez les sujets âgés.

- L'association nivolumab et ipilimumab dans le mélanome métastatique a montré un taux de survie à 3 ans de 58% contre 52% dans le groupe nivolumab seul. Après un

suivi de 36 mois, la médiane de survie globale n'avait pas été atteinte dans le groupe nivolumab plus ipilimumab, contre 37.6 mois dans le groupe nivolumab seul. Concernant la tolérance de cette bithérapie, les effets indésirables grade 3 ou 4 survenaient chez 59% des patients sous double immunothérapie contre 21% chez les patients traités par nivolumab seul¹⁴⁴. Cette double immunothérapie a notamment montré de très bons résultats sur les localisations cérébrales du mélanome, avec un taux de réponse objective sur les métastases cérébrales de 57% en cas d'association nivolumab + ipilimumab contre 21% pour le nivolumab seul¹⁷⁵.

- Chez les patients traités par l'association pembrolizumab plus ipilimumab, 51% obtenaient une réponse objective au traitement à la date des dernières nouvelles, dont 9% de réponse complète, avec une durée médiane de suivi de 6.4 mois [4.3-9.4]. Les effets indésirables grade 3-4 étaient présents chez 53% des patients¹⁷⁶.

La poursuite du traitement au long cours semble toutefois difficile du fait des effets indésirables fréquents et potentiellement graves, avec environ 40% des patients qui ne terminent pas la double immunothérapie nivolumab plus ipilimumab¹⁷⁷. La réintroduction d'un anti-PD-1 en monothérapie est cependant possible, même chez des patients ayant eu un effet indésirable grade 3 sous double immunothérapie¹⁷⁸.

Depuis juillet 2018, l'association ipilimumab et nivolumab a reçu l'AMM pour le traitement du mélanome métastatique uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0-1 dont la tumeur est BRAF non mutée et ne présentant pas de métastase cérébrale active, dans un centre disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. Cette association est remboursée depuis le mois de mai 2019.

D. Enjeu économique

L'immunothérapie est actuellement au cœur d'un débat de santé publique concernant l'enjeu économique de ce traitement. De ce fait, plusieurs études ont évalué l'impact sur l'économie de la santé de l'immunothérapie. En France, une étude a permis de connaître le coût des hospitalisations pour un mélanome métastatique : il s'agissait de l'étude MELISSA¹⁷⁹. Cette dernière a révélé qu'entre 2011 et 2013, 78 750 séjours à l'hôpital ont été enregistrés, chez 10 337 patients atteints de mélanome métastatique. Vingt-sept pourcents des patients étaient hospitalisés pour un effet indésirable. Le coût d'une hospitalisation avant progression

de la maladie s'élevait à 3 762 euros contre 5 523 euros en cas d'hospitalisation avant progression, indiquant donc une augmentation considérable du coût de l'hospitalisation en cas de progression de la maladie. Une étude rétrospective américaine d'octobre 2018 a évalué l'impact économique des effets indésirables de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées dans le traitement du mélanome métastatique chez les patients âgés¹⁸⁰. Il s'agissait d'une étude rétrospective de 2011 à 2014, 844 patients étaient inclus avec un âge médian de 75 ans. Le coût le plus important était celui des effets indésirables respiratoires (24, 150 dollars US). Les coûts des effets indésirables chez les patients âgés étaient élevés, mais différents en fonction du type d'EI et du traitement. Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires afin d'objectiver le coût des EI en fonction d'un traitement par thérapie ciblée ou par immunothérapie dans le mélanome métastatique.

III. Conclusion

Ces deux études réalisées sur le traitement par anti-PD-1 chez les patients très âgés ont montré que l'immunothérapie dans le mélanome métastatique était bien tolérée et n'avait pas d'impact significatif sur la qualité de vie dans cette population. Le traitement des sujets âgés en onco-dermatologie reste une problématique fréquente et difficile à appréhender en vie réelle. La prise en charge des effets indésirables doit être prudente, avec une surveillance accrue clinique et paraclinique. La qualité de vie peut être impactée, possiblement plus par l'évolution de la maladie que par l'immunothérapie elle-même. Notre étude prospective n'a pas montré de variation de la qualité de vie au cours du traitement, cependant une cohorte plus importante et un suivi plus long seraient nécessaires pour appuyer ces résultats. Dans tous les cas, la prise en charge des sujets très âgés traités par anti-PD-1 pour un mélanome doit être pluridisciplinaire, en accord avec les oncodermatologues, les oncogériatres et les spécialistes d'organes lorsque la gestion d'un EI est nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France - Édition 2017. (Jullet2018).
2. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **62**, 95–108 (2014).
3. Jemal, A. *et al.* Cancer Statistics, 2008. *CA. Cancer J. Clin.* **58**, 71–96 (2008).
4. Du-Thanh, A., Lesage, C., Ferreira, E., Dereure, O. & Guillot, B. Place des traitements innovants du mélanome métastatique chez le sujet âgé. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **142**, 549–556 (2015).
5. Bastiaannet, E. *et al.* Immunotherapy and targeted therapies in older patients with advanced melanoma; Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J. Geriatr. Oncol.* (2018). doi:10.1016/j.jgo.2018.06.009
6. Austin, P. F. *et al.* Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann. Surg. Oncol.* **1**, 487–494 (1994).
7. Ciocan, D. *et al.* Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. *JAMA Dermatol.* **149**, 1150–1157 (2013).
8. Hazen, B. P., Bhatia, A. C., Zaim, T. & Brodell, R. T. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol. Online J.* **5**, 3 (1999).
9. Vestergaard, M. E., Macaskill, P., Holt, P. E. & Menzies, S. W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br. J. Dermatol.* **159**, 669–676 (2008).
10. Maher, N. G. *et al.* Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* **31**, 2016–2024 (2017).
11. McGovern, V. J. *et al.* The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* **32**, 1446–1457 (1973).
12. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece* **28**, 1005–1011 (2014).
13. Chamberlain, A. J., Fritschi, L., Giles, G. G., Dowling, J. P. & Kelly, J. W. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch. Dermatol.* **138**, 609–614 (2002).
14. Goydos, J. S. & Shoen, S. L. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat. Res.* **167**, 321–329 (2016).
15. Higgins, H. W., Lee, K. C., Galan, A. & Leffell, D. J. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 181–190, quiz 191–192 (2015).

16. Tacastacas, J. D. *et al.* Update on primary mucosal melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 366–375 (2014).
17. Chen, L. L., Jaimes, N., Barker, C. A., Busam, K. J. & Marghoob, A. A. Desmoplastic melanoma: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 825–833 (2013).
18. Jaroszewski, D. E., Pockaj, B. A., DiCaudo, D. J. & Bite, U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am. J. Surg.* **182**, 590–595 (2001).
19. Gershenwald, J. E. *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 472–492 (2017).
20. Guillot, B. *et al.* Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société française de dermatologie. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **145**, 413–422 (2018).
21. Karandikar, N. J., Vanderlugt, C. L., Walunas, T. L., Miller, S. D. & Bluestone, J. A. CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease. *J. Exp. Med.* **184**, 783–788 (1996).
22. Walunas, T. L., Bakker, C. Y. & Bluestone, J. A. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J. Exp. Med.* **183**, 2541–2550 (1996).
23. Phan, G. Q. *et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 8372–8377 (2003).
24. Ileana, E., Champiat, S. & Soria, J.-C. Immune-Checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull. Cancer (Paris)* 601–610 (2013). doi:10.1684/bdc.2013.1771
25. Robert, C. *et al.* Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2517–2526 (2011).
26. Hodi, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–723 (2010).
27. Schadendorf, D. *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.* **33**, 1889–1894 (2015).
28. Trinh, V. A. & Hwu, W.-J. Ipilimumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* **12**, 773–782 (2012).
29. Liu, R. C., Consuegra, G. & Fernández-Peñas, P. Management of the cutaneous adverse effects of antimelanoma therapy. *Melanoma Manag.* **4**, 187–202 (2017).
30. Dika, E. *et al.* Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study. *Eur. J. Dermatol. EJD* **27**, 266–270 (2017).
31. Beck, K. E. *et al.* Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2283–2289 (2006).
32. Kähler, K. C. & Hauschild, A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG* **9**, 277–286 (2011).

33. Sznol, M. *et al.* Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat. Rev.* **58**, 70–76 (2017).
34. Tian, Y., Abu-Sbeih, H. & Wang, Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* **995**, 159–164 (2018).
35. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. (2017).
36. Buchbinder, E. I. & Desai, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* **39**, 98–106 (2016).
37. McDermott, D. F. & Atkins, M. B. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* **2**, 662–673 (2013).
38. Wong, R. M. *et al.* Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *Int. Immunol.* **19**, 1223–1234 (2007).
39. Blank, C. *et al.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8⁺ T cells. *Cancer Res.* **64**, 1140–1145 (2004).
40. ECancer. La situation du cancer en France. (2010).
41. Robert, C. *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**, 320–330 (2015).
42. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2521–2532 (2015).
43. Schachter, J. *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* **390**, 1853–1862 (2017).
44. Wolchok, J. D. *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1345–1356 (2017).
45. Long, G. V. *et al.* 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.* **36**, 9503–9503 (2018).
46. Long, G. V. *et al.* Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* **3**, 1511–1519 (2017).
47. Zhao, X. *et al.* Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 2002–2008 (2017).
48. Freshwater, T. *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J. Immunother. Cancer* **5**, (2017).
49. Robert, C. *et al.* Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J. Clin. Oncol.* **34**, 9503–9503 (2016).
50. Robert, C. *et al.* Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced

melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J. Clin. Oncol.* **35**, 9504–9504 (2017).

51. Jansen, Y. *et al.* Real life outcome of advanced melanoma patients who discontinued pembrolizumab (PEMBRO) in the absence of disease progression. *J. Clin. Oncol.* **35**, 9539–9539 (2017).

52. Aitmehdi, R. *et al.* Arrêt des anti-PD1 dans le mélanome métastatique en réponse complète. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **144**, S89–S90 (2017).

53. Ladwa, R. & Atkinson, V. The cessation of anti-PD-1 antibodies of complete responders in metastatic melanoma: *Melanoma Res.* **27**, 168–170 (2017).

54. Jansen, Y. J. L. *et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann. Oncol.* (2019). doi:10.1093/annonc/mdz110

55. Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A. & Muss, H. B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist* **22**, 470–479 (2017).

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

57. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* **378**, 158–168 (2018).

58. Naidoo, J. *et al.* Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* **35**, 709–717 (2017).

59. Collins, L. K., Chapman, M. S., Carter, J. B. & Samie, F. H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr. Probl. Cancer* **41**, 125–128 (2017).

60. Naidoo, J. *et al.* Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol. Res.* **4**, 383–389 (2016).

61. Kao, J. C. *et al.* Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* **74**, 1216–1222 (2017).

62. Montaudié, H., Pradelli, J., Passeron, T., Lacour, J.-P. & Leroy, S. Sarcoïdose pulmonaire induite par le nivolumab. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **143**, S359–S360 (2016).

63. Eigentler, T. K. *et al.* Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat. Rev.* **45**, 7–18 (2016).

64. Champiat, S. *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.* **27**, 559–574 (2016).

65. Delaunay, M. *et al.* Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev. Mal. Respir.* **35**, 1028–1038 (2018).

66. Puzanov, I. *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors:

consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer* **5**, 95 (2017).

67. Haanen, J. B. A. G. *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **28**, iv119–iv142 (2017).
68. Davies, H. *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* **417**, 949–954 (2002).
69. Long, G. V. *et al.* Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 667–673 (2018).
70. Charles, J. *et al.* Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **141**, 671–681 (2014).
71. Chapman, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–2516 (2011).
72. Ascierto, P. A. *et al.* Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 1248–1260 (2016).
73. Hauschild, A. *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 358–365 (2012).
74. Long, G. V. *et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 1631–1639 (2017).
75. Robert, C. *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* (2019). doi:10.1056/NEJMoa1904059
76. Dummer, R. *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **19**, 603–615 (2018).
77. Addeo, R., Zappavigna, S., Luce, A., Facchini, S. & Caraglia, M. Chemotherapy in the management of brain metastases: the emerging role of fotemustine for patients with melanoma and NSCLC. *Expert Opin. Drug Saf.* **12**, 729–740 (2013).
78. Lang, P. O., Govind, S. & Aspinall, R. L’immunosénescence. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* **12**, 171–181 (2012).
79. Berrut, G. & Decker, L. de. Immunosenescence: a review. *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* 7–14 (2015). doi:10.1684/pnv.2015.0548
80. Sunderkötter, C., Kalden, H. & Luger, T. A. Aging and the skin immune system. *Arch. Dermatol.* **133**, 1256–1262 (1997).
81. Zuelgaray, E. *et al.* Caractérisation phénotypique des lymphocytes T résidents de la peau sénescence. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **145**, S306 (2018).
82. Colonna-Romano, G. *et al.* B Cell Immunosenescence in the Elderly and in Centenarians.

Rejuvenation Res. **11**, 433–439 (2008).

83. Waterstrat, A. & Van Zant, G. Effects of aging on hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr. Opin. Immunol.* **21**, 408–413 (2009).
84. Gruver, A., Hudson, L. & Sempowski, G. Immunosenescence of ageing. *J. Pathol.* **211**, 144–156 (2007).
85. Palmer, D. B. The Effect of Age on Thymic Function. *Front. Immunol.* **4**, (2013).
86. Appay, V., Sauce, D. & Prelog, M. The role of the thymus in immunosenescence: lessons from the study of thymectomized individuals. *Aging* **2**, 78–81 (2010).
87. Fortin, C. F., McDonald, P. P., Lesur, O. & Fülöp, T. Aging and Neutrophils: There Is Still Much To Do. *Rejuvenation Res.* **11**, 873–882 (2008).
88. Panda, A. *et al.* Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* **30**, 325–333 (2009).
89. Fortin, C. F., Larbi, A., Dupuis, G., Lesur, O. & Fülöp, T. GM-CSF activates the Jak/STAT pathway to rescue polymorphonuclear neutrophils from spontaneous apoptosis in young but not elderly individuals. *Biogerontology* **8**, 173–187 (2007).
90. Jing, Y. *et al.* Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum. Immunol.* **70**, 777–784 (2009).
91. Panda, A. *et al.* Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **184**, 2518–2527 (2010).
92. Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Hjelmberg, J. v B., Pedersen, B. K. & Jeune, B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am. J. Med.* **115**, 278–283 (2003).
93. Haynes, L. & Swain, S. L. Aged-related shifts in T cell homeostasis lead to intrinsic T cell defects. *Semin. Immunol.* **24**, 350–355 (2012).
94. Tsukamoto, H. *et al.* Age-associated increase in lifespan of naive CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 18333–18338 (2009).
95. Gregg, R. *et al.* The number of human peripheral blood CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells increases with age. *Clin. Exp. Immunol.* **140**, 540–546 (2005).
96. Nagel, J. E. *et al.* Decreased proliferation, interleukin 2 synthesis, and interleukin 2 receptor expression are accompanied by decreased mRNA expression in phytohemagglutinin-stimulated cells from elderly donors. *J. Clin. Invest.* **81**, 1096–1102 (1988).
97. Haynes, L. & Maue, A. C. Effects of aging on T cell function. *Curr. Opin. Immunol.* **21**, 414–417 (2009).
98. Ponnappan, S. & Ponnappan, U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid. Redox Signal.* **14**, 1551–1585 (2011).

99. Dwilewicz-Trojaczek, J. [Chronic lymphatic leukemia from B CD5+ cells: characteristics, clinical and laboratory features, and immunophenotyping]. *Pol. Tyg. Lek. Wars. Pol.* 1960 **50**, 12–14 (1995).
100. Lin, Y. *et al.* Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors. *Immun. Ageing A* **13**, 24 (2016).
101. Li, H., Liu, W. & Xie, J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **73**, 257–262 (2017).
102. Roberts, E. T., Haan, M. N., Dowd, J. B. & Aiello, A. E. Cytomegalovirus Antibody Levels, Inflammation, and Mortality Among Elderly Latinos Over 9 Years of Follow-up. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 363–371 (2010).
103. Simanek, A. M. *et al.* Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PloS One* **6**, e16103 (2011).
104. Virgin, H. W., Wherry, E. J. & Ahmed, R. Redefining Chronic Viral Infection. *Cell* **138**, 30–50 (2009).
105. Hadrup, S. R. *et al.* Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **176**, 2645–2653 (2006).
106. Weyand, C. M., Brandes, J. C., Schmidt, D., Fulbright, J. W. & Goronzy, J. J. Functional properties of CD4+ CD28- T cells in the aging immune system. *Mech. Ageing Dev.* **102**, 131–147 (1998).
107. Dorrington, M. G. & Bowdish, D. M. E. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front. Immunol.* **4**, 171 (2013).
108. Daste, A. *et al.* Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur. J. Cancer* **82**, 155–166 (2017).
109. Youm, Y.-H. *et al.* Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab.* **18**, 519–532 (2013).
110. Falci, C. *et al.* Immune senescence and cancer in elderly patients: results from an exploratory study. *Exp. Gerontol.* **48**, 1436–1442 (2013).
111. Grolleau-Julius, A., Harning, E. K., Abernathy, L. M. & Yung, R. L. Impaired Dendritic Cell Function in Aging Leads to Defective Antitumor Immunity. *Cancer Res.* **68**, 6341–6349 (2008).
112. Matheï, C., Vaes, B., Wallemacq, P. & Degryse, J. Associations between cytomegalovirus infection and functional impairment and frailty in the BELFRAIL Cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 2201–2208 (2011).
113. Pawelec, G. Does patient age influence anti-cancer immunity? *Semin. Immunopathol.* (2018). doi:10.1007/s00281-018-0697-6
114. Martens, A. *et al.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.* **22**, 2908–2918 (2016).

115. Poropatich, K., Fontanarosa, J., Samant, S., Sosman, J. A. & Zhang, B. Cancer Immunotherapies: Are They as Effective in the Elderly? *Drugs Aging* **34**, 567–581 (2017).
116. Pawelec, G. Unexpected Benefits of Aging for Favorable Responses to PD-1 Blockade in Melanoma? *Clin. Cancer Res.* **24**, 5193–5194 (2018).
117. Kugel, C. H. *et al.* Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **24**, 5347–5356 (2018).
118. Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A. & Toubi, E. Age-related autoimmunity. *BMC Med.* **11**, (2013).
119. Lewis, J. H. *et al.* Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 1383–1389 (2003).
120. Betof, A. S. *et al.* Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *The Oncologist* **22**, 963–971 (2017).
121. Chiarion Sileni, V. *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **33**, (2014).
122. Leroy, V. *et al.* Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* (2019). doi:10.1007/s00262-019-02298-9
123. Freeman, M. & Weber, J. Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer* **3**, (2015).
124. Rai, R. *et al.* Safety and efficacy of anti-PD-1 antibodies in elderly patients with metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* **27**, (2016).
125. Ibrahim, T., Mateus, C., Baz, M. & Robert, C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol. Immunother.* **67**, 1571–1578 (2018).
126. Ben-Betzalel, G. *et al.* Immunotherapy comes of age in octagenarian and nonagenarian metastatic melanoma patients. *Eur. J. Cancer* **108**, 61–68 (2019).
127. Maher, R. L., Hanlon, J. & Hajjar, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* **13**, 57–65 (2014).
128. Helissey, C., Vicier, C. & Champiat, S. The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities? *J. Geriatr. Oncol.* **7**, 325–333 (2016).
129. Bouchlaka, M. N. & Murphy, W. J. Impact of aging in cancer immunotherapy: The importance of using accurate preclinical models. *Oncoimmunology* **2**, e27186 (2013).
130. Bhandari, S., Gill, A. S., Perez, C. A. & Jain, D. Management of immunotherapy toxicities in older adults. *Semin. Oncol.* **45**, 226–231 (2018).
131. Kendal, W. S. Dying with cancer: The influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* **112**, 1354–1362 (2008).

132. Friedman, C. F. & Wolchok, J. D. Checkpoint inhibition and melanoma: Considerations in treating the older adult. *J. Geriatr. Oncol.* **8**, 237–241 (2017).
133. Dubovsky, A. N., Arvikar, S., Stern, T. A. & Axelrod, L. The Neuropsychiatric Complications of Glucocorticoid Use: Steroid Psychosis Revisited. *Psychosomatics* **53**, 103–115 (2012).
134. Brahmer, J. R. *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 1714–1768 (2018).
135. Fardet, L., Petersen, I. & Nazareth, I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLOS Med.* **13**, e1002024 (2016).
136. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2**, 153–159 (1993).
137. Malkhasyan, K. A., Zakharia, Y. & Milhem, M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res.* **30**, 511–520 (2017).
138. Sprangers, M. A., Cull, A., Bjordal, K., Groenvold, M. & Aaronson, N. K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2**, 287–295 (1993).
139. Aaronson, N. K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 365–376 (1993).
140. Weber, J. S. *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.* **16**, 375–384 (2015).
141. Schadendorf, D. *et al.* Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur. J. Cancer* **82**, 80–91 (2017).
142. Balducci, L. & Extermann, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* **5**, 224–237 (2000).
143. Soubeyran, P. *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* **9**, e115060 (2014).
144. Martinez-Tapia, C. *et al.* Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur. J. Cancer* **83**, 211–219 (2017).
145. McCorkle, R. *et al.* A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 1707–1713 (2000).
146. Extermann, M. *et al.* A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **49**, 69–75 (2004).

147. Girre, V. *et al.* Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 724–730 (2008).
148. Caillet, P. *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3636–3642 (2011).
149. Novello, S. *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **27**, v1–v27 (2016).
150. Grossi, F. *et al.* Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *Eur. J. Cancer* **100**, 126–134 (2018).
151. Wu, Y., Ju, Q., Qian, B., Zhang, F. & Shi, H. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages. *Oncotarget* **9**, (2018).
152. Elias, R., Morales, J. & Presley, C. Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer Among Older Adults. *Curr. Oncol. Rep.* **19**, (2017).
153. Malats, N. & Real, F. X. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **29**, 177–189, vii (2015).
154. Kandoth, C. *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* **502**, 333–339 (2013).
155. Stenehjem, D., Tran, D., Nkrumah, M. & Gupta, S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *OncoTargets Ther.* **Volume 11**, 5973–5989 (2018).
156. Bellmunt, J. *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1015–1026 (2017).
157. Galsky, M. D. *et al.* A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* **12**, 211–214 (2011).
158. Balar, A. V. *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**, 1483–1492 (2017).
159. Sharma, P. *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 312–322 (2017).
160. Menzies, A. M. *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann. Oncol.* mdw443 (2016). doi:10.1093/annonc/mdw443
161. Ackerman, A. *et al.* Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors: Sequencing of Melanoma Therapies. *Cancer* **120**, 1695–1701 (2014).
162. Amini-Adle, M. *et al.* Ineffective anti PD-1 therapy after BRAF inhibitor failure in advanced melanoma. *BMC Cancer* **18**, (2018).
163. Ma, Q. *et al.* Autoimmune comorbidities in patients with metastatic melanoma: a retrospective

analysis of us claims data. *BMC Cancer* **18**, (2018).

164. McQuade, J. L. *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* **19**, 310–322 (2018).

165. Atkins, M. B. & Larkin, J. Immunotherapy Combined or Sequenced With Targeted Therapy in the Treatment of Solid Tumors: Current Perspectives. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **108**, (2016).

166. Pelster, M. S. & Amaria, R. N. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **11**, 175883591983082 (2019).

167. Pulluri, B., Kumar, A., Shaheen, M., Jeter, J. & Sundararajan, S. Tumor microenvironment changes leading to resistance of immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma and strategies to overcome resistance. *Pharmacol. Res.* **123**, 95–102 (2017).

168. Ribas, A., Hodi, F. S., Callahan, M., Kontos, C. & Wolchok, J. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1365–1366 (2013).

169. Ribas, A. *et al.* Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* **33**, 3003–3003 (2015).

170. Sullivan, R. J. *et al.* Atezolizumab (A) + cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in BRAFV600-mutant metastatic melanoma (mel): Updated safety and clinical activity. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3063–3063 (2017).

171. Ascierto, P. A. *et al.* 1244OKEYNOTE-022 Part 3: Phase II randomized study of 1L dabrafenib (D) and trametinib (T) plus pembrolizumab (Pembro) or placebo (PBO) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann. Oncol.* **29**, (2018).

172. Tawbi, H. A.-H. *et al.* Safety and preliminary activity data from a single center phase II study of triplet combination of nivolumab (N) with dabrafenib (D) and trametinib (T) [trident] in patients (Pts) with BRAF-mutated metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.* **36**, 9560–9560 (2018).

173. Dummer, R. *et al.* Preliminary findings from part 1 of COMBI-i: A phase III study of anti-PD-1 antibody PDR001 combined with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *J. Clin. Oncol.* **36**, 189–189 (2018).

174. Ascierto, P. A. *et al.* Sequential Treatment with Ipilimumab and BRAF Inhibitors in Patients With Metastatic Melanoma: Data From the Italian Cohort of the Ipilimumab Expanded Access Program. *Cancer Invest.* **32**, 144–149 (2014).

175. Tawbi, H. A. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N. Engl. J. Med.* **379**, 722–730 (2018).

176. Long, G. V. *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. *J. Clin. Oncol.* **34**, 9506–9506 (2016).

177. Schadendorf, D. *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 3807–

3814 (2017).

178. Pollack, M. H. *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* **29**, 250–255 (2018).

179. Fernandes, J. *et al.* Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELanoma In hoSpital coSts Assessment). *BMC Health Serv. Res.* **17**, (2017).

180. Ghate, S. R., Li, Z., Tang, J. & Nakasato, A. R. Economic Burden of Adverse Events Associated with Immunotherapy and Targeted Therapy for Metastatic Melanoma in the Elderly. *Am. Health Drug Benefits* **11**, 334–343 (2018).

1. Les cancers en France - Édition 2017. (Jullet2018).

2. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **62**, 95–108 (2014).

3. Jemal, A. *et al.* Cancer Statistics, 2008. *CA. Cancer J. Clin.* **58**, 71–96 (2008).

4. Du-Thanh, A., Lesage, C., Ferreira, E., Dereure, O. & Guillot, B. Place des traitements innovants du mélanome métastatique chez le sujet âgé. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **142**, 549–556 (2015).

5. Bastiaannet, E. *et al.* Immunotherapy and targeted therapies in older patients with advanced melanoma; Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J. Geriatr. Oncol.* (2018). doi:10.1016/j.jgo.2018.06.009

6. Austin, P. F. *et al.* Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann. Surg. Oncol.* **1**, 487–494 (1994).

7. Ciocan, D. *et al.* Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. *JAMA Dermatol.* **149**, 1150–1157 (2013).

8. Hazen, B. P., Bhatia, A. C., Zaim, T. & Brodell, R. T. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol. Online J.* **5**, 3 (1999).

9. Vestergaard, M. E., Macaskill, P., Holt, P. E. & Menzies, S. W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br. J. Dermatol.* **159**, 669–676 (2008).

10. Maher, N. G. *et al.* Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* **31**, 2016–2024 (2017).

11. McGovern, V. J. *et al.* The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* **32**, 1446–1457 (1973).

12. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece* **28**, 1005–1011 (2014).

13. Chamberlain, A. J., Fritschi, L., Giles, G. G., Dowling, J. P. & Kelly, J. W. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch.*

Dermatol. **138**, 609–614 (2002).

14. Goydos, J. S. & Shoen, S. L. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat. Res.* **167**, 321–329 (2016).
15. Higgins, H. W., Lee, K. C., Galan, A. & Leffell, D. J. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 181–190, quiz 191–192 (2015).
16. Tacastacas, J. D. *et al.* Update on primary mucosal melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 366–375 (2014).
17. Chen, L. L., Jaimes, N., Barker, C. A., Busam, K. J. & Marghoob, A. A. Desmoplastic melanoma: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 825–833 (2013).
18. Jaroszewski, D. E., Pockaj, B. A., DiCaudo, D. J. & Bite, U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am. J. Surg.* **182**, 590–595 (2001).
19. Gershenwald, J. E. *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 472–492 (2017).
20. Guillot, B. *et al.* Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société française de dermatologie. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **145**, 413–422 (2018).
21. Karandikar, N. J., Vanderlugt, C. L., Walunas, T. L., Miller, S. D. & Bluestone, J. A. CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease. *J. Exp. Med.* **184**, 783–788 (1996).
22. Walunas, T. L., Bakker, C. Y. & Bluestone, J. A. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J. Exp. Med.* **183**, 2541–2550 (1996).
23. Phan, G. Q. *et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 8372–8377 (2003).
24. Ileana, E., Champiat, S. & Soria, J.-C. Immune-Checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull. Cancer (Paris)* 601–610 (2013). doi:10.1684/bdc.2013.1771
25. Robert, C. *et al.* Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2517–2526 (2011).
26. Hodi, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–723 (2010).
27. Schadendorf, D. *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.* **33**, 1889–1894 (2015).
28. Trinh, V. A. & Hwu, W.-J. Ipilimumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* **12**, 773–782 (2012).
29. Liu, R. C., Consuegra, G. & Fernández-Peñas, P. Management of the cutaneous adverse effects of antimelanoma therapy. *Melanoma Manag.* **4**, 187–202 (2017).
30. Dika, E. *et al.* Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic

melanoma: a prospective study. *Eur. J. Dermatol. EJD* **27**, 266–270 (2017).

31. Beck, K. E. *et al.* Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2283–2289 (2006).
32. Kähler, K. C. & Hauschild, A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG* **9**, 277–286 (2011).
33. Sznol, M. *et al.* Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat. Rev.* **58**, 70–76 (2017).
34. Tian, Y., Abu-Sbeih, H. & Wang, Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* **995**, 159–164 (2018).
35. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. (2017).
36. Buchbinder, E. I. & Desai, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* **39**, 98–106 (2016).
37. McDermott, D. F. & Atkins, M. B. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* **2**, 662–673 (2013).
38. Wong, R. M. *et al.* Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *Int. Immunol.* **19**, 1223–1234 (2007).
39. Blank, C. *et al.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8⁺ T cells. *Cancer Res.* **64**, 1140–1145 (2004).
40. ECancer. La situation du cancer en France. (2010).
41. Robert, C. *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**, 320–330 (2015).
42. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2521–2532 (2015).
43. Schachter, J. *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* **390**, 1853–1862 (2017).
44. Wolchok, J. D. *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1345–1356 (2017).
45. Long, G. V. *et al.* 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.* **36**, 9503–9503 (2018).
46. Long, G. V. *et al.* Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* **3**, 1511–1519 (2017).
47. Zhao, X. *et al.* Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*

28, 2002–2008 (2017).

48. Freshwater, T. *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J. Immunother. Cancer* **5**, (2017).
49. Robert, C. *et al.* Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J. Clin. Oncol.* **34**, 9503–9503 (2016).
50. Robert, C. *et al.* Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J. Clin. Oncol.* **35**, 9504–9504 (2017).
51. Jansen, Y. *et al.* Real life outcome of advanced melanoma patients who discontinue pembrolizumab (PEMBRO) in the absence of disease progression. *J. Clin. Oncol.* **35**, 9539–9539 (2017).
52. Aitmehdi, R. *et al.* Arrêt des anti-PD1 dans le mélanome métastatique en réponse complète. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **144**, S89–S90 (2017).
53. Ladwa, R. & Atkinson, V. The cessation of anti-PD-1 antibodies of complete responders in metastatic melanoma: *Melanoma Res.* **27**, 168–170 (2017).
54. Jansen, Y. J. L. *et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann. Oncol.* (2019). doi:10.1093/annonc/mdz110
55. Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A. & Muss, H. B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist* **22**, 470–479 (2017).
56. Ribas, A. *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 908–918 (2015).
57. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* **378**, 158–168 (2018).
58. Naidoo, J. *et al.* Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* **35**, 709–717 (2017).
59. Collins, L. K., Chapman, M. S., Carter, J. B. & Samie, F. H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr. Probl. Cancer* **41**, 125–128 (2017).
60. Naidoo, J. *et al.* Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol. Res.* **4**, 383–389 (2016).
61. Kao, J. C. *et al.* Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* **74**, 1216–1222 (2017).
62. Montaudie, H., Pradelli, J., Passeron, T., Lacour, J.-P. & Leroy, S. Sarcoïdose pulmonaire induite par le nivolumab. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **143**, S359–S360 (2016).
63. Eigentler, T. K. *et al.* Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug

reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat. Rev.* **45**, 7–18 (2016).

64. Champiat, S. *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.* **27**, 559–574 (2016).
65. Delaunay, M. *et al.* Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev. Mal. Respir.* **35**, 1028–1038 (2018).
66. Puzanov, I. *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer* **5**, 95 (2017).
67. Haanen, J. B. A. G. *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **28**, iv119–iv142 (2017).
68. Davies, H. *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* **417**, 949–954 (2002).
69. Long, G. V. *et al.* Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 667–673 (2018).
70. Charles, J. *et al.* Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **141**, 671–681 (2014).
71. Chapman, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–2516 (2011).
72. Ascierto, P. A. *et al.* Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 1248–1260 (2016).
73. Hauschild, A. *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 358–365 (2012).
74. Long, G. V. *et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 1631–1639 (2017).
75. Robert, C. *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* (2019). doi:10.1056/NEJMoa1904059
76. Dummer, R. *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **19**, 603–615 (2018).
77. Addeo, R., Zappavigna, S., Luce, A., Facchini, S. & Caraglia, M. Chemotherapy in the management of brain metastases: the emerging role of fotemustine for patients with melanoma and NSCLC. *Expert Opin. Drug Saf.* **12**, 729–740 (2013).
78. Lang, P. O., Govind, S. & Aspinall, R. L’immunosénescence. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* **12**, 171–181 (2012).
79. Berrut, G. & Decker, L. de. Immunosénescence: a review. *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr.*

80. Sunderkötter, C., Kalden, H. & Luger, T. A. Aging and the skin immune system. *Arch. Dermatol.* **133**, 1256–1262 (1997).
81. Zuelgaray, E. *et al.* Caractérisation phénotypique des lymphocytes T résidents de la peau sénescence. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **145**, S306 (2018).
82. Colonna-Romano, G. *et al.* B Cell Immunosenescence in the Elderly and in Centenarians. *Rejuvenation Res.* **11**, 433–439 (2008).
83. Waterstrat, A. & Van Zant, G. Effects of aging on hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr. Opin. Immunol.* **21**, 408–413 (2009).
84. Gruver, A., Hudson, L. & Sempowski, G. Immunosenescence of ageing. *J. Pathol.* **211**, 144–156 (2007).
85. Palmer, D. B. The Effect of Age on Thymic Function. *Front. Immunol.* **4**, (2013).
86. Appay, V., Sauce, D. & Prelog, M. The role of the thymus in immunosenescence: lessons from the study of thymectomized individuals. *Aging* **2**, 78–81 (2010).
87. Fortin, C. F., McDonald, P. P., Lesur, O. & Fülöp, T. Aging and Neutrophils: There Is Still Much To Do. *Rejuvenation Res.* **11**, 873–882 (2008).
88. Panda, A. *et al.* Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* **30**, 325–333 (2009).
89. Fortin, C. F., Larbi, A., Dupuis, G., Lesur, O. & Fülöp, T. GM-CSF activates the Jak/STAT pathway to rescue polymorphonuclear neutrophils from spontaneous apoptosis in young but not elderly individuals. *Biogerontology* **8**, 173–187 (2007).
90. Jing, Y. *et al.* Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum. Immunol.* **70**, 777–784 (2009).
91. Panda, A. *et al.* Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **184**, 2518–2527 (2010).
92. Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Hjelmberg, J. v B., Pedersen, B. K. & Jeune, B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am. J. Med.* **115**, 278–283 (2003).
93. Haynes, L. & Swain, S. L. Aged-related shifts in T cell homeostasis lead to intrinsic T cell defects. *Semin. Immunol.* **24**, 350–355 (2012).
94. Tsukamoto, H. *et al.* Age-associated increase in lifespan of naive CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 18333–18338 (2009).
95. Gregg, R. *et al.* The number of human peripheral blood CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells increases with age. *Clin. Exp. Immunol.* **140**, 540–546 (2005).

96. Nagel, J. E. *et al.* Decreased proliferation, interleukin 2 synthesis, and interleukin 2 receptor expression are accompanied by decreased mRNA expression in phytohemagglutinin-stimulated cells from elderly donors. *J. Clin. Invest.* **81**, 1096–1102 (1988).
97. Haynes, L. & Maue, A. C. Effects of aging on T cell function. *Curr. Opin. Immunol.* **21**, 414–417 (2009).
98. Ponnappan, S. & Ponnappan, U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid. Redox Signal.* **14**, 1551–1585 (2011).
99. Dwilewicz-Trojaczek, J. [Chronic lymphatic leukemia from B CD5+ cells: characteristics, clinical and laboratory features, and immunophenotyping]. *Pol. Tyg. Lek. Wars. Pol.* **1960** **50**, 12–14 (1995).
100. Lin, Y. *et al.* Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors. *Immun. Ageing A* **13**, 24 (2016).
101. Li, H., Liu, W. & Xie, J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **73**, 257–262 (2017).
102. Roberts, E. T., Haan, M. N., Dowd, J. B. & Aiello, A. E. Cytomegalovirus Antibody Levels, Inflammation, and Mortality Among Elderly Latinos Over 9 Years of Follow-up. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 363–371 (2010).
103. Simanek, A. M. *et al.* Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PloS One* **6**, e16103 (2011).
104. Virgin, H. W., Wherry, E. J. & Ahmed, R. Redefining Chronic Viral Infection. *Cell* **138**, 30–50 (2009).
105. Hadrup, S. R. *et al.* Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **176**, 2645–2653 (2006).
106. Weyand, C. M., Brandes, J. C., Schmidt, D., Fulbright, J. W. & Goronzy, J. J. Functional properties of CD4+ CD28- T cells in the aging immune system. *Mech. Ageing Dev.* **102**, 131–147 (1998).
107. Dorrington, M. G. & Bowdish, D. M. E. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front. Immunol.* **4**, 171 (2013).
108. Daste, A. *et al.* Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur. J. Cancer* **82**, 155–166 (2017).
109. Youm, Y.-H. *et al.* Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab.* **18**, 519–532 (2013).
110. Falci, C. *et al.* Immune senescence and cancer in elderly patients: results from an exploratory study. *Exp. Gerontol.* **48**, 1436–1442 (2013).
111. Grolleau-Julius, A., Harning, E. K., Abernathy, L. M. & Yung, R. L. Impaired Dendritic Cell Function in Aging Leads to Defective Antitumor Immunity. *Cancer Res.* **68**, 6341–6349 (2008).

112. Matheï, C., Vaes, B., Wallemacq, P. & Degryse, J. Associations between cytomegalovirus infection and functional impairment and frailty in the BELFRAIL Cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 2201–2208 (2011).
113. Pawelec, G. Does patient age influence anti-cancer immunity? *Semin. Immunopathol.* (2018). doi:10.1007/s00281-018-0697-6
114. Martens, A. *et al.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.* **22**, 2908–2918 (2016).
115. Poropatich, K., Fontanarosa, J., Samant, S., Sosman, J. A. & Zhang, B. Cancer Immunotherapies: Are They as Effective in the Elderly? *Drugs Aging* **34**, 567–581 (2017).
116. Pawelec, G. Unexpected Benefits of Aging for Favorable Responses to PD-1 Blockade in Melanoma? *Clin. Cancer Res.* **24**, 5193–5194 (2018).
117. Kugel, C. H. *et al.* Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **24**, 5347–5356 (2018).
118. Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A. & Toubi, E. Age-related autoimmunity. *BMC Med.* **11**, (2013).
119. Lewis, J. H. *et al.* Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 1383–1389 (2003).
120. Betof, A. S. *et al.* Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *The Oncologist* **22**, 963–971 (2017).
121. Chiarion Sileni, V. *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **33**, (2014).
122. Leroy, V. *et al.* Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* (2019). doi:10.1007/s00262-019-02298-9
123. Freeman, M. & Weber, J. Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer* **3**, (2015).
124. Rai, R. *et al.* Safety and efficacy of anti-PD-1 antibodies in elderly patients with metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* **27**, (2016).
125. Ibrahim, T., Mateus, C., Baz, M. & Robert, C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol. Immunother.* **67**, 1571–1578 (2018).
126. Ben-Betzalel, G. *et al.* Immunotherapy comes of age in octagenarian and nonagenarian metastatic melanoma patients. *Eur. J. Cancer* **108**, 61–68 (2019).
127. Maher, R. L., Hanlon, J. & Hajjar, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* **13**, 57–65 (2014).
128. Helissey, C., Vicier, C. & Champiat, S. The development of immunotherapy in older adults:

New treatments, new toxicities? *J. Geriatr. Oncol.* **7**, 325–333 (2016).

129. Bouchlaka, M. N. & Murphy, W. J. Impact of aging in cancer immunotherapy: The importance of using accurate preclinical models. *Oncoimmunology* **2**, e27186 (2013).
130. Bhandari, S., Gill, A. S., Perez, C. A. & Jain, D. Management of immunotherapy toxicities in older adults. *Semin. Oncol.* **45**, 226–231 (2018).
131. Kendal, W. S. Dying with cancer: The influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* **112**, 1354–1362 (2008).
132. Friedman, C. F. & Wolchok, J. D. Checkpoint inhibition and melanoma: Considerations in treating the older adult. *J. Geriatr. Oncol.* **8**, 237–241 (2017).
133. Dubovsky, A. N., Arvikar, S., Stern, T. A. & Axelrod, L. The Neuropsychiatric Complications of Glucocorticoid Use: Steroid Psychosis Revisited. *Psychosomatics* **53**, 103–115 (2012).
134. Brahmer, J. R. *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 1714–1768 (2018).
135. Fardet, L., Petersen, I. & Nazareth, I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLOS Med.* **13**, e1002024 (2016).
136. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2**, 153–159 (1993).
137. Malkhasyan, K. A., Zakharia, Y. & Milhem, M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res.* **30**, 511–520 (2017).
138. Sprangers, M. A., Cull, A., Bjordal, K., Groenvold, M. & Aaronson, N. K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2**, 287–295 (1993).
139. Aaronson, N. K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 365–376 (1993).
140. Weber, J. S. *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.* **16**, 375–384 (2015).
141. Schadendorf, D. *et al.* Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur. J. Cancer* **82**, 80–91 (2017).
142. Balducci, L. & Extermann, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* **5**, 224–237 (2000).
143. Soubeyran, P. *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE

Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* **9**, e115060 (2014).

144. Martinez-Tapia, C. *et al.* Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur. J. Cancer* **83**, 211–219 (2017).
145. McCorkle, R. *et al.* A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 1707–1713 (2000).
146. Extermann, M. *et al.* A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **49**, 69–75 (2004).
147. Girre, V. *et al.* Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 724–730 (2008).
148. Caillet, P. *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3636–3642 (2011).
149. Novello, S. *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **27**, v1–v27 (2016).
150. Grossi, F. *et al.* Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *Eur. J. Cancer* **100**, 126–134 (2018).
151. Wu, Y., Ju, Q., Qian, B., Zhang, F. & Shi, H. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages. *Oncotarget* **9**, (2018).
152. Elias, R., Morales, J. & Presley, C. Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer Among Older Adults. *Curr. Oncol. Rep.* **19**, (2017).
153. Malats, N. & Real, F. X. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **29**, 177–189, vii (2015).
154. Kandoth, C. *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* **502**, 333–339 (2013).
155. Stenehjem, D., Tran, D., Nkrumah, M. & Gupta, S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *OncoTargets Ther.* **Volume 11**, 5973–5989 (2018).
156. Bellmunt, J. *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1015–1026 (2017).
157. Galsky, M. D. *et al.* A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* **12**, 211–214 (2011).
158. Balar, A. V. *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**, 1483–1492 (2017).
159. Sharma, P. *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 312–322 (2017).
160. Menzies, A. M. *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting

autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann. Oncol.* mdw443 (2016).
doi:10.1093/annonc/mdw443

161. Ackerman, A. *et al.* Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors: Sequencing of Melanoma Therapies. *Cancer* **120**, 1695–1701 (2014).
162. Amini-Adle, M. *et al.* Ineffective anti PD-1 therapy after BRAF inhibitor failure in advanced melanoma. *BMC Cancer* **18**, (2018).
163. Ma, Q. *et al.* Autoimmune comorbidities in patients with metastatic melanoma: a retrospective analysis of us claims data. *BMC Cancer* **18**, (2018).
164. McQuade, J. L. *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* **19**, 310–322 (2018).
165. Atkins, M. B. & Larkin, J. Immunotherapy Combined or Sequenced With Targeted Therapy in the Treatment of Solid Tumors: Current Perspectives. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **108**, (2016).
166. Pelster, M. S. & Amaria, R. N. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **11**, 175883591983082 (2019).
167. Pulluri, B., Kumar, A., Shaheen, M., Jeter, J. & Sundararajan, S. Tumor microenvironment changes leading to resistance of immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma and strategies to overcome resistance. *Pharmacol. Res.* **123**, 95–102 (2017).
168. Ribas, A., Hodi, F. S., Callahan, M., Konto, C. & Wolchok, J. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1365–1366 (2013).
169. Ribas, A. *et al.* Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* **33**, 3003–3003 (2015).
170. Sullivan, R. J. *et al.* Atezolizumab (A) + cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in BRAFV600-mutant metastatic melanoma (mel): Updated safety and clinical activity. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3063–3063 (2017).
171. Ascierto, P. A. *et al.* 1244OKEYNOTE-022 Part 3: Phase II randomized study of 1L dabrafenib (D) and trametinib (T) plus pembrolizumab (Pembro) or placebo (PBO) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann. Oncol.* **29**, (2018).
172. Tawbi, H. A.-H. *et al.* Safety and preliminary activity data from a single center phase II study of triplet combination of nivolumab (N) with dabrafenib (D) and trametinib (T) [trident] in patients (Pts) with BRAF-mutated metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.* **36**, 9560–9560 (2018).
173. Dummer, R. *et al.* Preliminary findings from part 1 of COMBI-i: A phase III study of anti-PD-1 antibody PDR001 combined with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *J. Clin. Oncol.* **36**, 189–189 (2018).
174. Ascierto, P. A. *et al.* Sequential Treatment with Ipilimumab and BRAF Inhibitors in Patients With Metastatic Melanoma: Data From the Italian Cohort of the Ipilimumab Expanded Access

Program. *Cancer Invest.* **32**, 144–149 (2014).

175. Tawbi, H. A. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N. Engl. J. Med.* **379**, 722–730 (2018).

176. Long, G. V. *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. *J. Clin. Oncol.* **34**, 9506–9506 (2016).

177. Schadendorf, D. *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 3807–3814 (2017).

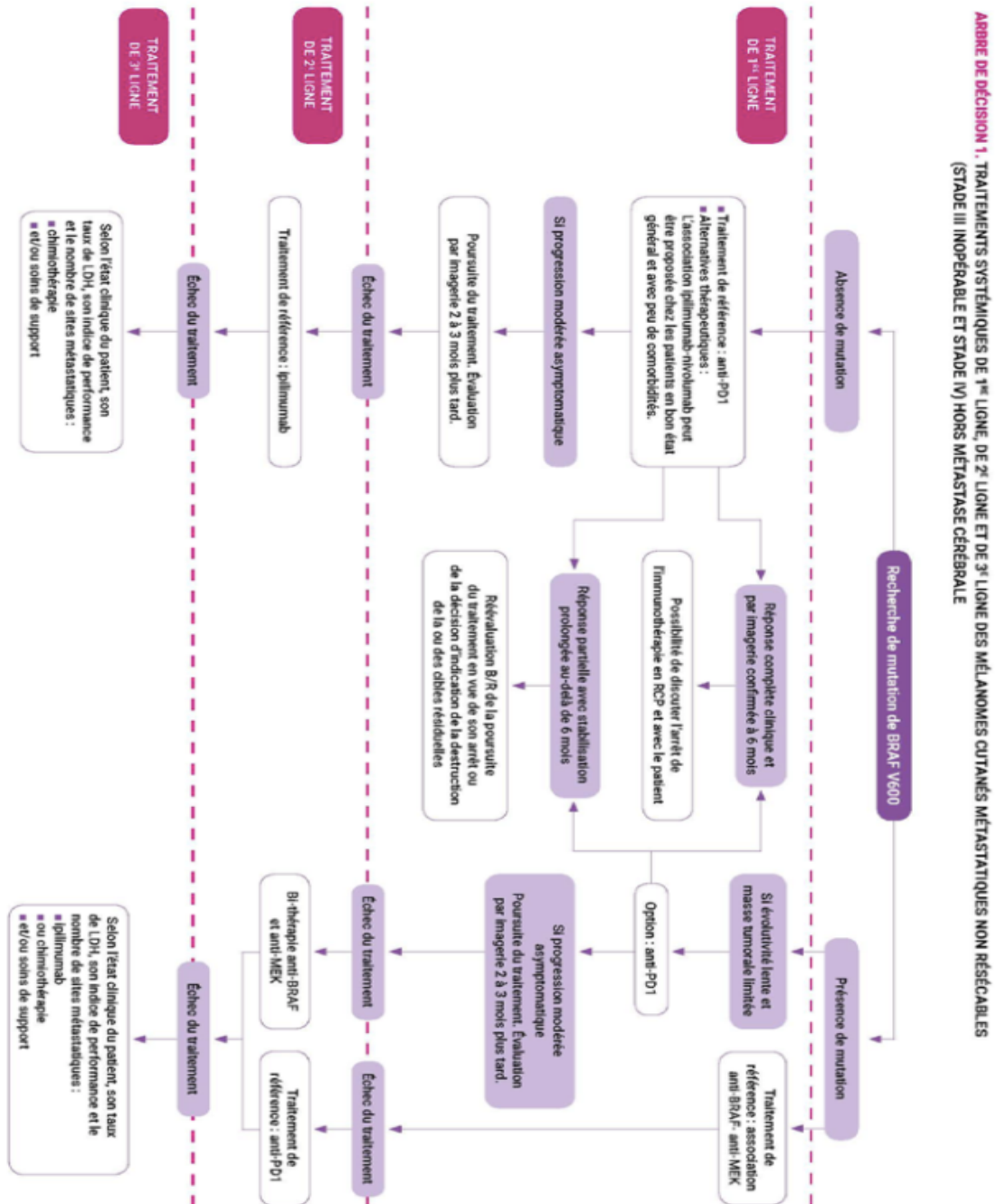
178. Pollack, M. H. *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* **29**, 250–255 (2018).

179. Fernandes, J. *et al.* Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELanoma In hoSpital coSts Assessment). *BMC Health Serv. Res.* **17**, (2017).

180. Ghate, S. R., Li, Z., Tang, J. & Nakasato, A. R. Economic Burden of Adverse Events Associated with Immunotherapy and Targeted Therapy for Metastatic Melanoma in the Elderly. *Am. Health Drug Benefits* **11**, 334–343 (2018).

ANNEXE

Annexe 1 : Arbre décisionnel sur les traitements systémiques de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du mélanome métastatique ou non résecable, selon les dernières recommandations de septembre 2017.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.