

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESES 2018 TOU3 2076

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LEGER Coline

née le 02 mai 1990 à Toulouse

**ÉVALUATION COMPARÉE DES ANTI-PD1 DANS LE TRAITEMENT DES
MÉLANOMES À L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE**

Le 15 Octobre 2018

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur PUISSET Florent

JURY

Président : Madame le Docteur WHITE-KONING Mélanie
1er assesseur : Monsieur le Docteur DELMAS Bernard
2ème assesseur : Madame le Docteur DJABAROUTI Sarah
3ème assesseur : Monsieur le Professeur MEYER Nicolas

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 08
janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLA NA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDA T B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDA L A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

A monsieur le Docteur PUISSET Florent,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir permis de travailler sur ce sujet. Je te remercie pour ton aide, tes conseils et pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail.

A madame le Docteur WHITE-KONING Mélanie,

Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant ce jury de thèse et en acceptant de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le Docteur DELMAS Bernard,

Merci pour votre accueil lors de mon stage au CHIVA et pour les connaissances que vous m'avez transmises. Je vous remercie sincèrement pour l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de faire partie de ce jury.

A madame le Docteur DJABAROUTI Sarah,

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de consacrer du temps à ce travail. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et mon profond respect.

A monsieur le Professeur MEYER Nicolas,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de participer à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler pendant mon internat.

A l'équipe de la PUI de Limoges et en particulier à la nutrition, merci pour votre accueil, votre bonne humeur et toutes ces connaissances que vous m'avez transmises.

A Marie-Claire, merci pour votre générosité et votre gentillesse. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous.

A l'équipe de l'IUC, merci de m'avoir permis d'évoluer et d'apprendre à vos côtés.

A l'équipe du CHIVA, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre encadrement.

A l'équipe de l'appro et des achats de DM, merci pour ce stage très enrichissant.

A mes parents, merci de m'avoir toujours encouragée pendant ces longues années d'études, de m'avoir conseillée et soutenue dans mes choix. Merci maman pour ta gentillesse, ta force et ton courage. Merci papa pour ta patience et de m'avoir transmis ta passion pour les Cox et les Combi VW qui me donne de plus en plus envie de voyager...

A Sylvaine, en grande sœur idéale tu as toujours été là pour moi. Merci pour ton aide, tes précieux conseils et les mandalas qui ont révolutionné mes révisions ! A Julien, Lya et Malo qui partagent ta vie et ont embelli la mienne. A tous ces beaux moments passés et futurs partagés tous ensemble.

A mamie Albertine, merci pour ta générosité et toutes tes petites attentions. Je suis heureuse de pouvoir partager cet aboutissement avec toi, même si tu aurais sans doute préféré que je termine mes études plus tôt !

A mamie Marthe, même si tes souvenirs se sont peu à peu effacés, je garde en mémoire ton sourire et les bons moments que l'on a vécus ensemble.

A toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour votre présence, pour tous ces repas de famille et ces parties de pétanque animées. Nos retrouvailles se font plus rares mais sont toujours aussi agréables.

A mes papis et ma tante, ceux qui sont déjà partis...

A Laëtitia, je te remercie pour ton amitié de longue date, en parfaite partenaire de belote et de tennis. Merci pour ta présence à mes côtés et ton précieux soutien particulièrement pendant notre coloc l'année du concours. C'est parce que nos routes se sont croisées au lycée que je suis arrivée ici.

A Camille, Célia, Elodie et Inès, merci pour votre amitié depuis les bancs de la fac, votre présence et votre bonne humeur. A tous ces fous rires et ces aventures partagés ensemble, merci d'arpenter les routes en VW à mes côtés !

A Camille, sans aucun doute la plus organisée de notre groupe ! Merci de m'avoir encouragée à passer le concours de l'internat et d'avoir toujours été présente.

A Célia, ma précieuse binôme à la fac et en dehors, merci d'être toujours partante pour tout et de rester optimiste, même à l'autre bout du monde perdues au milieu de nulle part : « On ne va jamais aussi loin que lorsqu'on ne sait pas où l'on va » (Christophe Colomb).

A Elo, il y a des rencontres que l'on fait juste au bon moment, des personnes qui ont cette capacité à vous faire rire dans les moments les plus difficiles. Merci d'avoir été cette personne pour moi et d'être toujours là.

A Inès, merci pour ta joie de vivre, ta curiosité et pour me faire toujours découvrir de nouveaux groupes musicaux. A toutes ces belles aventures et ces voyages que nous avons partagés.

A JB, Raji, Romain, Mathieu et Vincent, merci pour votre amitié et toutes ces soirées et week-end jeux de société. Désolée Raji d'avoir arrêté si prématurément les cours de guitare... (ou pas !)

A Julia, merci d'avoir été la coloc idéale pendant 4 années de fac inoubliables avec de nombreux fous rires ! Merci de m'avoir fait découvrir toutes sortes de plats chinois et d'avoir été aux petits soins pendant les périodes de partiels.

A la Team Pokémon de l'UPCO, Caro, Dedel, Mireille, Alexia, Pauline, Pierrot, Kéké et Rémi, à ces 6 mois de stage incroyables passés à vos côtés. Merci d'avoir collaboré à la mise à jour du recueil de données avec tant d'application me permettant d'écourter mes nuits à l'IUC ! Merci Mireille pour l'organisation des battles de cookies, Kévin pour ton application à modifier nos petites mains, Dedel pour ta spontanéité, Caro pour la transmission de tes petites astuces sur Word qui m'ont fait gagner bien du temps.

Aux LogiGirls, Laura, Marie-Céline, Vanessa, Caro, Pauline, Sophie et Mélanie. Merci à mes co-internes pour votre soutien ce dernier semestre, Marie-Céline pour tes conseils avisés et tes retours d'expérience (je suis contente que tu aies passé ta thèse avant moi^^) et Laura pour ta bonne humeur et tes envolées lyriques au bureau ! Merci également à Caro pour les blagues carambars et les lamas dissimulés sur mon bureau qui ont égayé mon quotidien !

A toutes ces soirées et week-end café-sushis-thèse partagés ensemble au cours de ce dernier semestre. Caro, Laura et Chloé vous avez été d'un précieux soutien.

A Véro, merci d'avoir pris soin de tes poupons câlins et de nous avoir tant transmis durant notre première année d'internat. Ca me manque de ne plus t'entendre pétouner à travers la PUI !

A Erwan, merci pour ton accueil à l'internat de Limoges, sans toi ce semestre n'aurait certainement pas été pareil. A nos parties de tarot interminables, nos blagues hasardeuses les week-ends où l'internat semblait trop tranquille... Merci pour ton amitié.

A tous les résidents de l'internat de Limoges avec qui j'ai eu la chance de partager de très bons moments et de créer de beaux souvenirs.

A Nicolas, merci d'être à mes côtés et de rendre mon quotidien plus facile. Merci pour ton soutien infailible et ta présence tout au long de cette année qui n'a pas toujours été facile. A tous ces beaux projets qui nous permettent d'avancer ensemble. Maintenant ça va être à mon tour de te soutenir pour ta(es) thèse(s)...

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : Le mélanome malin, du diagnostic à la prise en charge	15
1. Généralités sur les mélanomes	15
A. Structure de la peau	15
B. Définition des tumeurs cutanées	16
C. Épidémiologie	18
2. Formes anatomocliniques et classification des mélanomes	21
A. Présentation clinique	21
B. Stades et classification pTNM	25
3. Facteurs de risque	27
A. Facteurs de risque intrinsèques	27
B. Facteurs de risque extrinsèques	29
4. Diagnostic et facteurs pronostiques	31
A. Démarche diagnostique	31
B. Facteurs pronostiques	34
5. Prise en charge	37
A. Stratégies thérapeutiques selon le stade	37
B. Chirurgie	38
C. Immunothérapie par interféron alfa	39
D. Chimiothérapies et nouvelles molécules	40
E. Radiothérapie	43
PARTIE 2 : L'immunothérapie par anti-PD1	43
1. Propriétés pharmacodynamiques et posologies	44
A. Mécanisme d'action	44
B. Posologies et modes d'administration	45
2. Analyse de l'efficacité du Nivolumab dans le mélanome	46
A. Essai CheckMate 066 : Nivolumab versus Dacarbazine	46
B. Essai CheckMate 037 : Nivolumab versus Chimiothérapie	49
C. Essai CheckMate 067 : Nivolumab seul ou en association versus Ipilimumab en monothérapie	51
3. Analyse de l'efficacité du Pembrolizumab dans le mélanome	54
A. Essai KEYNOTE 002 : Pembrolizumab versus Chimiothérapie	54
B. Essai KEYNOTE 006 : Pembrolizumab versus Ipilimumab	57

4. Profil de toxicité des anti-PD1	59
A. Principaux effets indésirables	60
B. Toxicité immunologique.....	62
PARTIE 3 : Étude comparative du Nivolumab et du Pembrolizumab en pratique courante ...	64
1. Matériel et méthode	64
A. Patients.....	64
B. Groupes de traitements	64
C. Critères d'efficacité et toxicité	65
D. Analyses statistiques	65
2. Résultats.....	66
A. Population et traitements	66
B. Efficacité et toxicité dans les mélanomes cutanés	74
C. Efficacité et toxicité dans les mélanomes non cutanés	83
3. Discussion.....	87
A. Interprétation des résultats au regard de la littérature	87
B. Comparaison Nivolumab vs Pembrolizumab	88
C. Limites de l'étude	90
D. Conclusion	91
E. Perspectives	92
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE.....	94
ANNEXES.....	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DesoxyRibonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALM : Acral Lentiginous Melanoma (mélanome acro-lentigineux)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (ou IARC en anglais : International Agency for Research on Cancer)

CDK4 : Cyclin-Dependant Kinase 4

CDKN2A : Cyclin-Dependant Kinase inhibitor 2A

CPD : Dimère Cyclobutylique de Pyrimidine

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4

DM : Desmoplastic Melanoma

DPI : Dossier Patient Informatisé

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

EI : Effets Indésirables d'origine Immunologique

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

ICC : Chimiothérapie au Choix de l'Investigateur

IgG4 : Immunoglobuline G4

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INCa : Institut National du Cancer

IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

IV : Intraveineuse

LDH : Lactate Deshydrogenase

LM : Lentigo Maligna (mélanose de Dubreuilh)

LMM : Lentigo Malignant Melanoma (mélanome sur mélanose de Dubreuilh)

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

MUI : Million d'Unités Internationales

NA : Non applicable

NM : Nodular Melanoma (mélanome nodulaire)

PA : Personnes-années

PD-1 : Programmed cell Death protein 1

PD-L1 : Programmed Death Ligand 1

PD-L2 : Programmed Death Ligand 2

RC : Réponse Complète

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumor

RO : Réponse Objective

RP : Réponse Partielle

SC : Sous-cutanée

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

SSM : Superficial Spreading Melanoma (mélanome superficiel extensif)

TILs : Tumor Infiltrating Lymphocytes

TNM : Tumor Node Metastases

Trég : Cellules T régulatrices

TSM : Taux Standardisés Monde

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : Ultra-Violet

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la peau	15
Figure 2 : Carcinome basocellulaire nodulaire.....	17
Figure 3 : Carcinome basocellulaire superficiel	17
Figure 4 : Carcinome basocellulaire sclérodermiforme	17
Figure 5 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par mélanome cutané en France	19
Figure 6 : Évolution en 2 temps d'un mélanome : phase horizontale puis verticale.....	21
Figure 7 : Évolution en 1 temps d'un mélanome : phases horizontale et verticale synchrones	21
Figure 8 : Mélanome SSM	22
Figure 9 : Mélanome nodulaire.....	23
Figure 10 : Mélanome Lentigo Maligna	24
Figure 11 : Mélanome ALM	24
Figure 12 : Mélanome in situ observé à l'œil nu et en dermoscopie	32
Figure 13 : Mécanisme d'action du Nivolumab et du Pembrolizumab.....	45
Figure 14 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans la population globale	67
Figure 15 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans la population globale ...	68
Figure 16 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans la population globale	68
Figure 17 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans les mélanomes cutanés.....	70
Figure 18 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés 70	
Figure 19 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés.....	71
Figure 20 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans les mélanomes non cutanés	72
Figure 21 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés	73
Figure 22 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés	73
Figure 23 : Courbes de SSP : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés	74

Figure 24 : Courbes de SG : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés.....	76
Figure 25 : Cinétique d'apparition des toxicités de tous grades dans les mélanomes cutanés	80
Figure 26 : Cinétique d'apparition d'une asthénie dans les mélanomes cutanés	81
Figure 27 : Cinétique d'apparition des toxicités cutanées dans les mélanomes cutanés	81
Figure 28 : Cinétique d'apparition des toxicités digestives dans les mélanomes cutanés	81
Figure 29 : Cinétique d'apparition des toxicités endocriniennes dans les mélanomes cutanés	82
Figure 30 : Cinétique d'apparition des toxicités respiratoires dans les mélanomes cutanés..	82
Figure 31 : Courbes de SSP : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés	83
Figure 32 : Courbes de SG : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés	84
Figure 33 : Cinétique d'apparition des toxicités de tous grades dans les mélanomes non cutanés	86

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de nouveaux cas, de décès et TSM pour l'année 2017 en France métropolitaine.....	20
Tableau 2 : Nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2017 en France métropolitaine par classe d'âge	20
Tableau 3 : Classification pTNM des mélanomes.....	26
Tableau 4 : Critères de sélection pour la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle	34
Tableau 5 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome	38
Tableau 6 : Principales caractéristiques des Interférons alfa	39
Tableau 7 : Principales caractéristiques des thérapies ciblées	41
Tableau 8 : Principaux effets indésirables du Nivolumab et du Pembrolizumab	61
Tableau 9 : Caractéristiques de la population globale	66
Tableau 10 : Caractéristiques des patients présentant un mélanome cutané	69
Tableau 11 : Caractéristiques des patients présentant un mélanome non cutané.....	71
Tableau 12 : Analyse univariée de la SSP	75
Tableau 13 : Analyse multivariée intermédiaire de la SSP.....	75
Tableau 14 : Analyse multivariée finale de la SSP	76
Tableau 15 : Analyse univariée de la SG.....	77
Tableau 16 : Analyse multivariée intermédiaire de la SG	77
Tableau 17 : Analyse multivariée finale de la SG	78
Tableau 18 : Meilleurs taux de réponse sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés	78
Tableau 19 : Nombre d'effets indésirables par patient dans les mélanomes cutanés.....	79
Tableau 20 : Principales toxicités sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés	79
Tableau 21 : Médianes de délais d'apparition des principales toxicités sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés	80
Tableau 22 : Nombre d'effets indésirables cliniquement pertinents sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés	83
Tableau 23 : Meilleurs taux de réponse sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés	84

Tableau 24 : Nombre d'effets indésirables par patient dans les mélanomes non cutanés.....	85
Tableau 25 : Principales toxicités sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés.....	85
Tableau 26 : Médianes de délais d'apparition des principales toxicités sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés	86
Tableau 27 : Nombre d'effets indésirables cliniquement pertinents sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés	87

INTRODUCTION

Le nombre de nouveaux cas de cancers cutanés a plus que triplé au cours de ces trente dernières années. Cette évolution peut s'expliquer par une modification des habitudes d'exposition aux rayonnements Ultra-Violet (UV) qui constituent un facteur de risque important de tumeurs cutanées. (1) Les mélanomes représentent seulement 3% des cancers cutanés mais sont responsables de 65% des décès par cancer cutané. (2) L'augmentation considérable de leur incidence et le pronostic sombre des stades avancés constituent un problème majeur de santé publique.

Récemment, l'arrivée de l'immunothérapie et notamment des anticorps anti-PD1 avec le Nivolumab et le Pembrolizumab, a largement modifié la stratégie de leur prise en charge. Il s'agit d'une approche thérapeutique récente visant à favoriser la réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales plutôt que d'agir sur la prolifération cellulaire. Cependant, à l'heure actuelle, aucun critère de choix n'a été établi afin d'orienter préférentiellement le traitement vers l'une ou l'autre des molécules.

L'objectif de ce travail est de comparer à travers une étude rétrospective menée au sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) l'efficacité et la toxicité du Nivolumab et du Pembrolizumab dans les mélanomes avancés en pratique courante.

Nous aborderons dans une première partie le mélanome malin, de son diagnostic à sa prise en charge en détaillant ses différentes formes histopathologiques, ses facteurs de risques et ses facteurs pronostiques. Nous nous intéresserons ensuite dans une deuxième partie au mécanisme d'action, aux posologies, à l'efficacité et aux effets indésirables des anti-PD1 dans les mélanomes. Enfin, nous présenterons dans une troisième partie les résultats de notre étude comparative des anti-PD1 dans les mélanomes en pratique courante.

PARTIE 1 : Le mélanome malin, du diagnostic à la prise en charge

1. Généralités sur les mélanomes

A. Structure de la peau

La peau est composée de deux parties :

- Une partie superficielle constituée par l'épiderme
- Une partie interne plus épaisse constituée par le derme et l'hypoderme (3)

L'histologie de la peau est détaillée dans la *Figure 1*. (4)

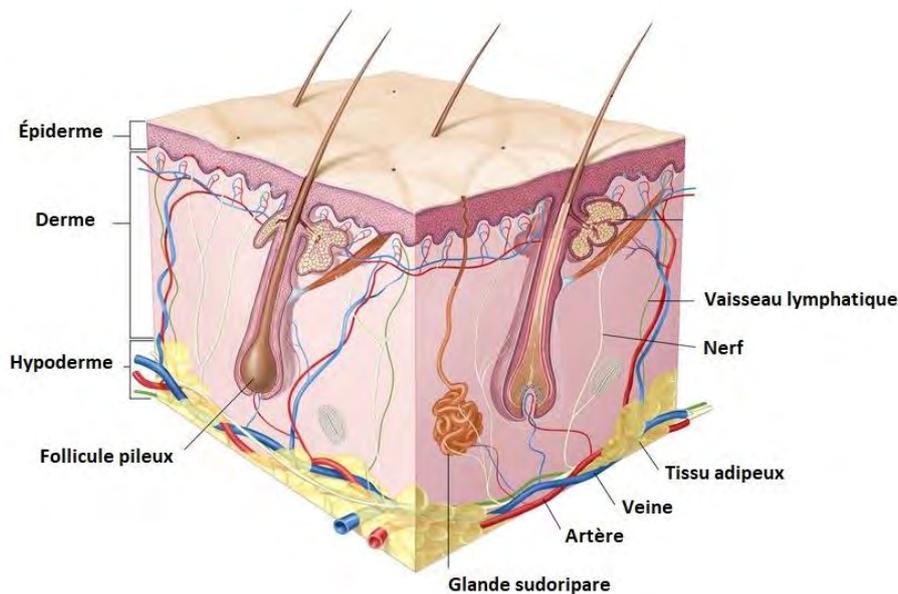


Figure 1 : Structure de la peau

L'épiderme mesure un à quatre millimètres d'épaisseur selon les zones de l'organisme. Il est constitué par quatre grandes populations cellulaires assurant des fonctions différentes. Ainsi, il est composé à 80% de kératinocytes qui ont un rôle de barrière cutanée et une activité immunologique avec notamment une fonction de cellules présentatrices d'antigènes et une capacité à produire de nombreuses cytokines. A côté des kératinocytes, la deuxième grande population cellulaire est représentée par les mélanocytes qui synthétisent la mélanine et confèrent sa couleur à la peau. Enfin, les deux populations présentes en quantité moindre sont des cellules de Langerhans impliquées dans l'immunité cellulaire et des cellules de Merkel

ayant une fonction de mécanorécepteur. (3) L'épiderme n'est pas vascularisé mais contient de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles.

Le derme et l'hypoderme, structures plus internes de la peau, sont des tissus conjonctifs fortement vascularisés et innervés. Ils sont constitués de :

- Deux catégories de cellules : des cellules fixes, les fibroblastes, et des cellules mobiles, les cellules sanguines.
- Trois catégories de fibres : des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline.

La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides, dont l'acide hyaluronique. Le derme et l'hypoderme forment une entité anatomo-fonctionnelle. (5)

Le derme mesure en moyenne un à deux millimètres d'épaisseur et constitue la charpente de la peau.

A la différence du derme, l'hypoderme est composé de lobules adipeux et assure ainsi une protection mécanique et thermique. (3)

B. Définition des tumeurs cutanées

Il existe deux grands types de cancers cutanés : les tumeurs cutanées épithéliales, ou carcinomes, qui se développent à partir des kératinocytes de l'épiderme et les tumeurs cutanées mélaniques, également appelées mélanomes, qui se développent à partir des mélanocytes.

i. Les tumeurs cutanées épithéliales : les carcinomes

Les carcinomes représentent les tumeurs cutanées les plus fréquentes mais sont généralement de bon pronostic. Ils se divisent en deux catégories :

- Les carcinomes basocellulaires d'évolution lente et essentiellement locale
- Les carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires d'évolution plus agressive et pouvant métastaser. (6)

➤ Carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire se développe aux dépens des cellules de la couche basale de l'épiderme et des cellules du follicule pileux. Les facteurs de risques sont à la fois intrinsèques et extrinsèques. Le principal facteur de risque intrinsèque est le phénotype cutané ; les populations les plus exposées étant celles à la peau claire, aux yeux clairs ou aux cheveux roux ou blonds. Les facteurs extrinsèques comprennent majoritairement l'exposition solaire, puis les radiations ionisantes ou encore une exposition chronique à l'arsenic. (7) Ainsi, ces cancers surviennent le plus souvent au niveau des zones cutanées exposées au soleil comme le nez, les oreilles, le visage et le dos des mains. Les carcinomes basocellulaires peuvent être divisés en trois sous-types : (8)

- Le carcinome basocellulaire nodulaire, le plus fréquent (*Figure 2*) (9)
- Le carcinome basocellulaire superficiel (*Figure 3*) (10)
- Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme (*Figure 4*). (11)



Figure 2 : Carcinome basocellulaire nodulaire



Figure 3 : Carcinome basocellulaire superficiel



Figure 4 : Carcinome basocellulaire sclérodermiforme

Leur évolution est lente, avec un risque évolutif essentiellement local et le risque métastatique est exceptionnel (inférieur à 0,5%). (9)

➤ Carcinome spinocellulaire

Le carcinome spinocellulaire est le deuxième cancer cutané le plus fréquent. Il résulte de la prolifération maligne et incontrôlée des kératinocytes. (8) Il survient le plus souvent sur des lésions précancéreuses (en particulier les kératoses solaires et la maladie de Bowen) mais peut survenir sur peau saine. Comme pour le carcinome basocellulaire, ses facteurs de risque sont à la fois intrinsèques (phénotype) et extrinsèques (exposition solaire, radiations ionisantes, exposition chronique à l'arsenic). Il existe cependant d'autres facteurs de risque comme des zones d'inflammation chronique, une immunosuppression ou encore certains virus du groupe des papillomavirus humain. Le carcinome spinocellulaire est de bon pronostic ; les risques évolutifs sont la récurrence et la dissémination métastatique, cette dernière étant généralement due à des tumeurs négligées ou multirécidivantes. (7)

ii. Les tumeurs malignes mélaniques : les mélanomes

Le mélanome est une tumeur qui se développe aux dépens des mélanocytes, cellules pigmentaires de la peau. Il survient le plus souvent sur peau saine (70 à 80% des cas) mais peut parfois prendre naissance sur un naevus préexistant. (7)

Bien que le mélanome cutané soit beaucoup plus rare que le carcinome, il s'agit du cancer cutané le plus grave du fait de son « haut potentiel métastatique ». (1)

Nous détaillerons ses présentations cliniques, ses facteurs de risques, son diagnostic, ses facteurs pronostiques ainsi que sa prise en charge dans les sous-parties suivantes.

C. Épidémiologie

En France, les carcinomes cutanés représentent 90% des cancers de la peau et les mélanomes cutanés 10%. Du fait de la gravité de ces derniers, nous nous intéresserons essentiellement aux données épidémiologiques relatives aux mélanomes cutanés.

i. Incidence et mortalité

Entre 1980 et 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers cutanés a plus que triplé. (12) Sur cette période, l'incidence des mélanomes cutanés a augmenté de 4,7% par an en

moyenne chez l'homme et de 3,2% chez la femme. (13) En 2015, 14325 nouveaux cas ont été estimés en France métropolitaine avec 7083 hommes et 7242 femmes. (14) L'incidence des mélanomes cutanés augmente avec l'âge avec toutefois des différences entre les deux sexes. Ainsi, l'augmentation est moindre chez la femme à partir de 45 ans alors qu'elle s'accélère chez l'homme à partir de 55 ans. Parmi la tranche d'âge des 20-49 ans, les mélanomes cutanés constituent la deuxième cause de cancer chez l'homme et la troisième cause chez la femme. Pour tous âges confondus, ils sont classés au neuvième rang des cancers chez l'homme et au sixième rang chez la femme.

Entre 1980 et 2012, la mortalité par mélanome cutané a augmenté mais plus faiblement que l'incidence, avec un net ralentissement depuis le début des années 2000. (13) Entre 2005 et 2012, le taux de mortalité a diminué chez la femme de 1,8% par an en moyenne alors qu'il s'est stabilisé chez l'homme avec une légère augmentation de 0,1%. En 2015, 1773 décès par mélanomes cutanés sont estimés chez 1033 hommes et 740 femmes.

L'évolution de l'incidence et de la mortalité par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine est présentée dans la *Figure 5*. (14)

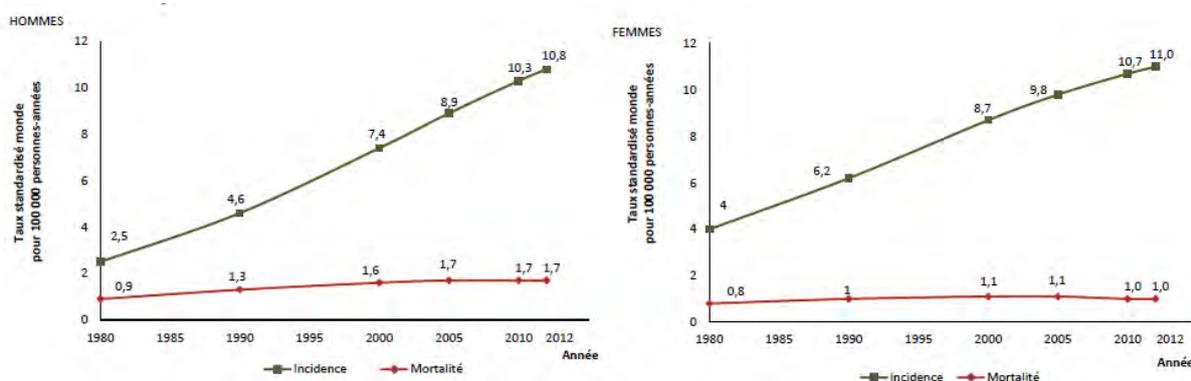


Figure 5 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par mélanome cutané en France

Ces graphiques illustrent le fait qu'au cours de ces trente dernières années, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a considérablement augmenté. Il est ainsi passé de 2,5 à 10,8 nouveaux cas pour 100000 personnes-années (PA) chez l'homme et de 4,0 à 11,0 pour 100000 PA chez la femme. L'évolution de la mortalité est quant à elle nettement moins marquée.

En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et 61 ans chez la femme ; celui au décès est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. (14)

Le nombre de nouveaux cas, le nombre de décès et les taux standardisés monde (TSM) correspondants pour l'année 2017 en France métropolitaine en fonction du sexe et de l'âge sont présentés dans les *Tableaux 1 et 2*. (15)

Tableau 1 : Nombre de nouveaux cas, de décès et TSM pour l'année 2017 en France métropolitaine

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	TSM	Nombre de décès	TSM	Nombre de cas	TSM	Nombre de décès	TSM
8061	14,9	1036	1,6	7343	13,6	747	0,9

Tableau 2 : Nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2017 en France métropolitaine par classe d'âge

Classe d'âge	Incidence		Mortalité	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00 ; 14]	7	9	0	0
[15 ; 49]	1579	2070	116	80
[50 ; 64]	2177	2039	225	141
[65 ; 74]	2104	1420	267	147
[75 ; 84]	1475	1042	247	165
[85 ; ++]	719	763	181	214
Total	8061	7343	1036	747

En 2017, le pic d'incidence se situe entre 50 et 74 ans chez l'homme et entre 15 et 64 ans chez la femme. (15)

ii. Prévalence

En France métropolitaine en 2008, la prévalence partielle à 5 ans du mélanome cutané (qui correspond au nombre de personnes ayant eu un mélanome diagnostiqué au cours des 5 dernières années et toujours en vie) est de 40112 personnes dont 44,6% d'hommes.

En ce qui concerne la prévalence totale (c'est-à-dire le nombre de personnes ayant eu un mélanome au cours de leur vie et toujours en vie), elle est en 2008 de 105583 dont 38,8% d'hommes. (14)

2. Formes anatomocliniques et classification des mélanomes

A. Présentation clinique

Le mélanome peut se manifester de deux façons différentes. Ainsi, il apparaît le plus souvent sur peau saine mais peut également provenir de la transformation d'un naevus préexistant. Dans les deux cas, il est caractérisé par cinq critères cliniques qui, lorsqu'ils sont présents, font fortement suspecter un mélanome : les critères ABCDE (Asymétrie, Bordure irrégulière, Couleur inhomogène, Diamètre supérieur à 6mm, Évolutivité). (16)

i. Phases de croissance

Le mélanome peut se développer en deux phases :

- Une phase horizontale intra-épidermique (in situ)
- Une phase verticale invasive dermique

La plupart des mélanomes évoluent en deux temps, avec une extension initialement locale puis une phase invasive. (17) Cette évolution en deux temps est schématisée dans la *Figure 6*. (18)

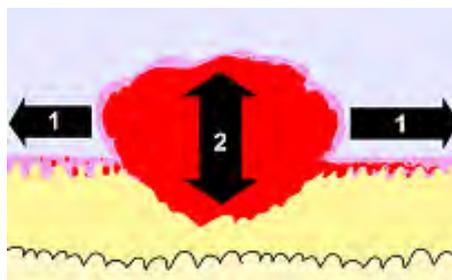


Figure 6 : Évolution en 2 temps d'un mélanome : phase horizontale puis verticale

Cependant, certains mélanomes peuvent avoir une phase d'extension invasive d'emblée, comme présenté dans la *Figure 7*. (18)

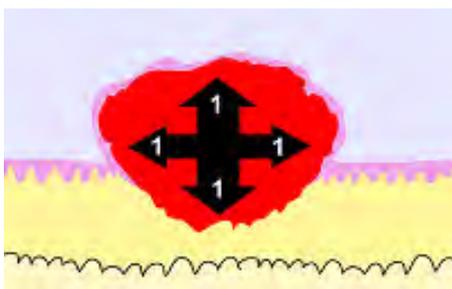


Figure 7 : Évolution en 1 temps d'un mélanome : phases horizontale et verticale synchrones

Ces phases de croissance ainsi que l'aspect de la lésion et le contexte clinique permettent de classer les mélanomes en différentes formes histopathologiques. (17)

ii. Classification histopathologique

Quatre principaux types histologiques se distinguent :

- Le mélanome superficiel extensif (SSM, Superficial Spreading Melanoma)
- Le mélanome acro-lentigineux (ALM, Acral Lentiginous Melanoma)
- Le mélanome de Dubreuilh.

Ces trois formes se développent en deux temps avec une phase de croissance horizontale puis une phase verticale.

- Le mélanome nodulaire (NM, Nodular Melanoma) qui se développe en un temps avec des phases de croissance horizontale et verticale synchrones. (18)

➤ Le mélanome SSM

Le mélanome SSM est la forme la plus courante de mélanome ; il représente environ 70 à 80% des mélanomes dans la population Caucasienne. Il est généralement diagnostiqué autour de 50 ans et majoritairement chez les femmes. Il peut survenir sur n'importe quelle localisation anatomique, les sites les plus fréquents étant au niveau des membres inférieurs chez la femme et au niveau du tronc chez l'homme. Ces localisations préférentielles suggèrent qu'une exposition intermittente ou chronique aux rayons UV pourrait jouer un rôle important dans la survenue de ce type de mélanome. L'évolution de la lésion est lente, généralement sur une période de plusieurs mois ou années. Durant la phase de croissance horizontale, la lésion se présente sous la forme d'une macule brun clair à noire avec des contours irréguliers. Ensuite, pendant la phase de croissance verticale, la lésion devient rugueuse ou papillomateuse et peut être ulcérée. Environ un tiers des mélanomes SSM apparaissent sur un naevus préexistant ; les deux tiers restants se développent sur peau saine. (19,20)

Une lésion de mélanome SSM est présentée dans la *Figure 8*. (19)



Figure 8 : Mélanome SSM

➤ Le mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire est le deuxième type de mélanome le plus fréquent. Il survient le plus souvent chez des patients plus âgés comparé au mélanome SSM, sans différence marquée entre les deux sexes. Bien qu'il puisse survenir sur n'importe quelle localisation anatomique, il est plus fréquemment localisé au niveau du tronc, de la tête et du cou. Ce type de mélanome est plus agressif que le mélanome SSM avec une croissance rapide. Il se présente sous la forme d'un nodule noir avec ou sans ulcérations. (19,21)

Le mélanome nodulaire est difficile à diagnostiquer du fait d'un âge de survenue très variable et de l'hétérogénéité de la pigmentation de la mélanine au sein de la lésion. La pigmentation de la lésion est le plus souvent causée par le sang plutôt que par la mélanine, le diagnostic différentiel peut donc se poser entre un mélanome nodulaire et une lésion vasculaire. (20)

Un exemple de lésion de mélanome nodulaire est présenté dans la *Figure 9*. (21)



Figure 9 : Mélanome nodulaire

➤ Le mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh regroupe deux types de mélanomes selon le stade d'évolution :

- Le Lentigo Maligna (LM) ou mélanose de Dubreuilh, forme in situ
- Le Lentigo Malignant Melanoma (LMM) ou mélanome sur mélanose de Dubreuilh, forme invasive. (18,22)

Le LM et le LMM représentent environ 10% des mélanomes. Ils surviennent généralement chez des patients plus âgés que le SSM, entre 65 et 80 ans, sans différence entre les deux sexes. (19,20) Ce type de mélanome est typiquement localisé au niveau des zones exposées de façon chronique au soleil, majoritairement au niveau du visage et du dos des mains. Le LM correspond à une prolifération maligne qui s'étend au niveau de la couche basale de l'épiderme. La progression est très lente, la lésion pouvant ainsi rester localisée au niveau de l'épiderme pendant des années. On parle de LMM lorsque la prolifération devient invasive et atteint le derme. La lésion se présente sous la forme d'une macule à la bordure et à la pigmentation irrégulières, souvent plus grande que celle des autres types de mélanomes

(atteignant 10 à 15 cm de diamètre). Un aspect clinique de LM est illustré dans la *Figure 10*.
(22)



Figure 10 : Mélanome Lentigo Maligna

➤ Le mélanome ALM

Parmi les quatre principaux types histopathologiques, le mélanome ALM est le moins fréquent dans la population Caucasienne. Il représente toutefois le type de mélanome le plus courant dans la population asiatique. Il est généralement diagnostiqué entre 60 et 70 ans, plus fréquemment chez les hommes. Les lésions acrales surviennent sur peau glabre, essentiellement au niveau des paumes des mains, de la plante des pieds et des zones sous unguéales. La lésion peut évoluer sur plusieurs mois voire années. Elle se présente sous la forme d'une macule marron aux bordures irrégulières. (19)

La *Figure 11* présente un exemple de mélanome ALM localisé au niveau de la plante du pied. (21)



Figure 11 : Mélanome ALM

Le mélanome sous-unguéal représente une sous-partie des mélanomes ALM. Il est plus fréquemment observé au niveau du gros orteil ou du pouce sous la forme d'une pigmentation irrégulière sous et autour de l'ongle. La présence du signe de Hutchinson, montrant une pigmentation du rebord unguéal, est un élément caractéristique de ce type de lésion. Ce signe n'est pas observé dans les autres causes de pigmentations unguéales, par exemple lors d'une hémorragie traumatique. (20)

➤ Types histopathologiques secondaires

Au-delà de ces quatre principaux types de mélanomes, il existe de nombreuses autres présentations cliniques plus rares, comme le mélanome desmoplastique ou encore les mélanomes non cutanés.

Le mélanome desmoplastique (DM, Desmoplastic Melanoma) est une forme rare de mélanome cutané qui survient généralement entre 60 et 65 ans, principalement chez les hommes. Les localisations les plus fréquentes sont les zones exposées au soleil comme la tête et le cou bien que toutes les localisations puissent être concernées. Il se présente sous la forme d'un nodule ou d'une plaque amélanotique ressemblant à une cicatrice. Ce type de mélanome est particulièrement agressif avec un risque de dissémination périneurale et de récurrences locales. (19)

Par opposition aux mélanomes cutanés qui représentent plus de 90% des mélanomes, il existe des mélanomes non cutanés comprenant :

- Les mélanomes oculaires (environ 5% des mélanomes)
- Les mélanomes muqueux (entre 1 et 2% des mélanomes)
- Les mélanomes de primitif inconnu (environ 2% des mélanomes)

Le mélanome muqueux est une forme rare mais particulièrement agressive avec un pronostic sombre. En effet, il est généralement diagnostiqué à un stade avancé du fait de l'hétérogénéité des localisations anatomiques et de l'absence de signes cliniques précoces. Il est plus fréquemment rencontré chez les femmes, entre 70 et 79 ans. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes, les localisations préférentielles étant la tête et le cou (55,4%), la région anorectale (23,8%), le tractus génital féminin (18,0%) et les voies urinaires (2,8%). (23)

B. Stades et classification pTNM

La classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des mélanomes cutanés a été redéfinie et validée en 2009 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Elle permet de distinguer 10 stades en tenant compte de :

- La taille de la tumeur (T) : épaisseur de la lésion, présence d'ulcérations, index mitotique
- L'envahissement ganglionnaire (N) : nombre de ganglions lymphatiques atteints, présence de micrométastases ou macrométastases ganglionnaires

- La présence de métastases (M) : au niveau ganglionnaire, sous-cutané, pulmonaire ou autres localisations viscérales, le taux sérique de Lactate Deshydrogenase (LDH). (24)

Les différentes catégories classification TNM pour les mélanomes cutanés sont présentées en *Annexe 1* ; les stades anatomiques en fonction de cette classification sont en *Annexe 2*. (24)

Les différents stades selon la classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC sont présentés dans le *Tableau 3*. (18)

Tableau 3 : Classification pTNM des mélanomes

Stades	Critères
Stade 0	Tumeur in situ
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1mm et inférieure ou égale à 2mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1mm et inférieure ou égale à 2mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2mm et inférieure ou égale à 4mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2mm et inférieure ou égale à 4mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure à 4mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure à 4mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), avec métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), avec métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), avec métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), avec métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeur avec ou sans ulcération (tous pT), avec métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases « en transit » avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

La classification en stades peut être simplifiée ainsi :

- Stades I et II : mélanomes localisés
- Stade III : mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires
- Stade IV : mélanomes avec métastases à distance. (18)

3. Facteurs de risque

L'incidence des mélanomes a considérablement augmenté au cours de ces trente dernières années, quel que soit le type histopathologique de la tumeur. Afin de diminuer le taux de mortalité, il est primordial de détecter et de prendre en charge les mélanomes le plus tôt possible. Une détection précoce est facilitée par l'identification des patients à haut risque de développer ce type de tumeur. (25) Comme tous les cancers, le mélanome est considéré comme une pathologie multifactorielle résultant d'une interaction entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. (26)

A. Facteurs de risque intrinsèques

Les facteurs de risque intrinsèques sont majoritairement représentés par des antécédents personnels et familiaux, des facteurs génétiques, un nombre élevé de nævi et un phototype clair. (26)

i. Antécédents personnels et familiaux

Environ 10% des mélanomes surviennent dans un contexte familial. Même si tous les gènes impliqués n'ont pas encore été clairement identifiés, il existe un lien entre antécédent personnel ou familial et risque de survenue d'un mélanome. Ainsi, les patients ayant développé un mélanome primaire ont un risque plus élevé de présenter un deuxième mélanome. (25) Une étude prospective incluant 3310 patients a évalué les risques à 5 ans et à 10 ans à 2.8% et 3.6% respectivement. (27)

Deux gènes de susceptibilité à forte pénétrance ont été identifiés dans les formes familiales de mélanomes : le gène CDKN2A (Cyclin-Dependant Kinase inhibitor 2A), codant pour deux protéines suppressives de tumeurs distinctes, et le gène CDK4 (Cyclin-Dependant Kinase 4). (25,28) Des mutations du gène CDKN2A sont retrouvées dans 20 à 40% des

mélanomes héréditaires et 0,2 à 1% de tous les mélanomes alors que les mutations du gène CDK4 sont plus rares. (25) D'autres gènes jouent un rôle important dans la pathogénèse du mélanome comme les gènes BRAF, dont des mutations sont observées dans environ 50% des mélanomes cutanés, NRAS ou encore CKIT. (21)

ii. Phénotype cutané

Certaines caractéristiques phénotypiques exposent à un risque plus élevé de développer un mélanome. Parmi ces caractéristiques, des cheveux roux, une peau claire, des yeux clairs, la présence de nombreuses taches de rousseur, une sensibilité au soleil et une incapacité à bronzer augmentent ce risque d'environ 50%. (26)

iii. Présence de nævi

Un nombre élevé de nævi sur l'ensemble du corps représente un risque important de mélanome. Ce risque augmente de façon presque linéaire avec le nombre de nævi mélanocytaires. Par ailleurs, la présence de nævi atypiques ou dysplasiques représente également un facteur de risque, ces nævi étant retrouvés dans 34 à 56% des mélanomes.

Le développement de précurseurs de mélanomes, comme les nævi dysplasiques, est réduit par une utilisation régulière d'écrans solaires. Une protection solaire dès l'enfance réduit considérablement le risque de mélanome. (25)

iv. Ethnie

Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les individus ayant la peau claire. L'incidence des mélanomes est nettement plus élevée dans cette population par rapport aux individus à peau foncée. Il existe chez ces derniers une proportion plus importante de mélanomes ALM et de lésions localisées au niveau des membres inférieurs. Les mélanomes survenant chez des individus ayant la peau foncée sont généralement diagnostiqués plus tard du fait des localisations atypiques et sont associés à un taux de mortalité plus élevé que pour les individus à peau claire. (29)

B. Facteurs de risque extrinsèques

Le principal facteur environnemental associé à un risque élevé de développer un mélanome est l'exposition aux rayonnements UV. (25)

Dans la classification des substances cancérigènes établie par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les rayons UV naturels et artificiels font partie des agents du groupe 1, c'est-à-dire des cancérigènes avérés pour l'homme. (30)

i. Exposition aux rayonnements UV naturels

Les rayonnements UV émis par le soleil sont divisés en trois catégories selon leurs longueurs d'ondes :

- Les UV-A : photons ayant les longueurs d'ondes les plus longues (315 à 400 nm) et la plus faible énergie
- Les UV-B : photons ayant une énergie et des longueurs d'ondes intermédiaires (280 à 315 nm)
- Les UV-C : photons ayant les longueurs d'ondes les plus courtes (100 à 280 nm) et la plus forte énergie. (31,32)

Les UV-C, de par leur énergie, sont les plus dangereux mais sont également totalement absorbés par la couche d'ozone. Les photons qui atteignent la surface de la Terre sont donc majoritairement des UV-A (90 à 95%), qui peuvent pénétrer la peau jusqu'au derme, et des UV-B (5 à 10%), qui sont totalement absorbés par l'épiderme et n'atteignent pas le derme. (31) L'exposition aux UV varie géographiquement et de nombreux facteurs influencent le taux d'irradiation solaire comme la hauteur du soleil dans le ciel, la latitude, l'altitude, la présence de brouillard, de brume ou encore de polluants. (33) Par ailleurs, la sensibilité des individus aux rayonnements UV dépend en grande partie de leur phototype et de la mélanine épidermique capable de bloquer les rayonnements UV. La mélanine est le principal facteur déterminant la couleur de la peau et existe sous deux formes : l'eumélanine (pigment foncé) et la phéomélanine (pigment clair). L'eumélanine est plus efficace que la phéomélanine pour bloquer les rayonnements UV. Elle est présente en plus grande quantité chez les individus ayant la peau foncée ce qui explique leur sensibilité réduite aux UV. (31)

Les mécanismes par lesquels les rayonnements UV favorisent la survenue de tumeurs cutanées, et en particulier de mélanomes, sont complexes. Les UV peuvent avoir un effet

direct sur les cellules et affecter les fonctions immunologiques. Ils sont à l'origine d'altérations de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), de mutations génétiques et peuvent induire une immunosuppression, un stress oxydatif ou encore une réponse inflammatoire jouant un rôle important dans le développement de tumeurs cutanées. (32) Les lésions induites au niveau de l'ADN diffèrent selon le type de rayonnement UV. Ainsi, les bases de l'ADN comprenant des structures cycliques avec des liaisons conjuguées absorbent directement les photons incidents des UV-B. Cette interaction entraîne la formation de dimères cyclobutyliques de pyrimidine (CPD) ou de photoproduits 6,4 pouvant engendrer des altérations génétiques comme des transitions C (Cytosine)-T (Thymine) ou CC-TT. En parallèle de ces dommages induits par les UV-B, les UV-A provoquent des lésions oxydatives au niveau de l'ADN en générant des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO). Ces lésions engendrent, entre autres, des transversions G (Guanine)-T (Thymine) et des cassures simples brins au niveau de l'ADN. Lorsque les mutations génétiques affectent des gènes codant pour des protéines ou enzymes impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose ou la réparation de l'ADN, elles peuvent entraîner une carcinogénèse. (33)

Par ailleurs, une exposition intense et intermittente au soleil représente un risque plus élevé de développer une tumeur cutanée qu'une exposition chronique, même si la dose totale d'UV est la même. (32) Des études ont également montré que la fréquence des coups de soleil développés durant l'enfance est associée à un risque élevé de mélanome. (34)

L'exposition chronique ou intermittente au soleil représente la première cause de tumeurs cutanées. (32)

ii. Exposition aux rayonnements UV artificiels

Les cabines de bronzage générant des UV artificiels émettent essentiellement des UV-A, à une intensité pouvant être 10 à 15 fois supérieure à celle des UV émis par le soleil. (35) Une méta-analyse réalisée par le CIRC en 2006 a montré qu'une première exposition aux UV artificiels avant l'âge de 35 ans augmente considérablement le risque de mélanome cutané. (36) Une étude menée en France en 2010 a sondé 3359 personnes âgées de 15 à 75 ans sur leur recours à des séances d'UV artificiels et sur leurs connaissances sur les effets et les risques de ces pratiques. Au total, 13,4% des personnes interrogées ont eu recours au moins une fois aux UV artificiels, majoritairement des femmes. Même si 49,2% estiment être bien informées des risques de cancers, un quart de la population pense qu'avoir recours aux UV artificiels

avant l'été protège la peau contre les coups de soleil. (37) En 2014, l'agence de la Food and Drug Administration (FDA) a revu la classification des lampes à UV. Elles sont désormais classées « à risque modéré » alors qu'elles étaient jusqu'alors considérées comme « à risque faible ». En parallèle, la FDA a également durci la réglementation en rendant obligatoire la mention des risques associés à l'utilisation des UV artificiels et de leurs contre-indications. Il a également été démontré qu'avoir recours aux UV artificiels ne protège pas la peau contre les coups de soleil. Il n'existe pas de mécanisme biochimique limitant la mutagénèse lors d'une exposition ultérieure au soleil. (38) L'ancien Institut de Veille Sanitaire (InVS), désormais remplacé par l'Agence nationale de santé publique, estime qu'environ 4,6% des cas de mélanomes cutanés sont attribuables à l'utilisation des cabines de bronzage. (39)

4. Diagnostic et facteurs pronostiques

Le pronostic des mélanomes malins est directement corrélé à leur profondeur et à l'extension de la maladie. La détection précoce des mélanomes est donc un élément capital afin de réduire leur taux de mortalité. (40) La peau et les muqueuses étant accessibles à la vue, les circonstances de diagnostic des mélanomes font souvent suite à la découverte par le patient d'une nouvelle lésion pigmentée ou de la modification d'un naevus existant. (18)

A. Démarche diagnostique

i. Interrogatoire du patient

Lors de la consultation médicale pour suspicion de mélanome, la première étape de la démarche diagnostique est basée sur l'interrogatoire du patient. Cet interrogatoire apporte des précisions sur les antécédents personnels et familiaux du patient et permet d'évaluer ses facteurs de risques, en portant une attention particulière sur l'exposition aux rayonnements UV. Le contexte d'apparition et d'évolution de la lésion doit également être vérifié (présence de démangeaisons, saignements ou toute modification subjective de la lésion). (41)

ii. Examen clinique

La deuxième étape consiste en un examen clinique approfondi comprenant d'une part, une inspection de la lésion suspecte avec recherche des critères ABCDE (Asymétrie, Bordure irrégulière, Couleur inhomogène, Diamètre supérieur à 6mm, Évolutivité) et d'autre part, un examen complet de toute la surface du corps, incluant les espaces interdigitaux et les muqueuses. (41) La comparaison de l'aspect des lésions pigmentées apparentes fournit des informations importantes, notamment pour déceler le signe du « vilain petit canard » lorsqu'une lésion présente un aspect différent de toutes les autres. (42) L'examen clinique peut être réalisé à l'œil nu ou à l'aide d'un dermatoscope. La dermoscopie est une technique non invasive permettant de visualiser plus en détails les lésions cutanées grâce à un système d'éclairage et de grossissement. Cet outil diagnostique facilite la détection précoce des mélanomes réduisant ainsi le nombre d'exérèses non nécessaires de lésions bénignes. (43) La dermoscopie augmente la précision diagnostique grâce à la visualisation de structures cutanées non perçues à l'œil nu. La présence de trois critères en particulier font fortement suspecter un mélanome : une asymétrie, un réseau atypique et des structures bleues et blanches au sein de la lésion. (44) La *Figure 12* illustre un mélanome in situ observé dans un premier temps à l'œil nu puis avec un dermatoscope. (45)

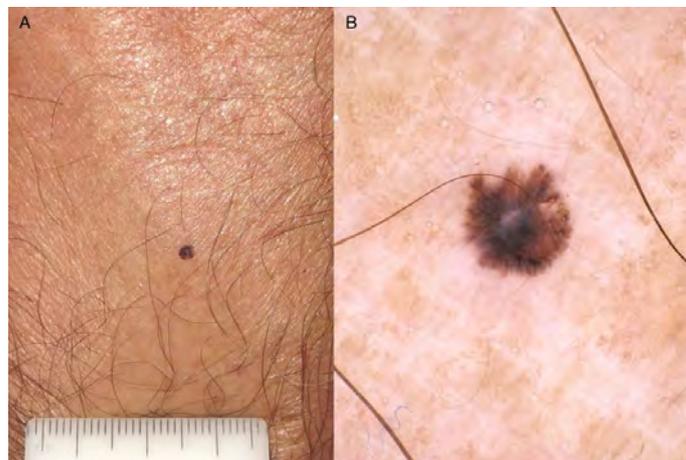


Figure 12 : Mélanome in situ observé à l'œil nu et en dermoscopie

(A) A l'oeil nu : la lésion est petite, relativement régulière en forme, bordure et couleur.

(B) En dermoscopie : une asymétrie de forme et de couleur et des structures bleues et blanches spécifiques des mélanomes sont observées.

L'examen clinique doit également être complété par la palpation de toutes les aires ganglionnaires et la recherche de signes d'appel d'éventuelles métastases. (41,46)

iii. Exérèse diagnostique et examen anatomopathologique

La confirmation du diagnostic repose systématiquement sur l'examen anatomopathologique de la lésion. Il est réalisé sur une exérèse complète et non sur une biopsie pouvant entraîner des erreurs diagnostiques. (18) L'exérèse d'identification est généralement réalisée avec une marge de 1 à 2 mm. (46) Seul cet examen permet de confirmer le diagnostic, de déterminer le type histologique du mélanome ainsi que son stade. Il renseigne également sur les principaux facteurs pronostiques (épaisseur de la lésion, présence d'ulcérations, indice mitotique). (47) Le prélèvement tumoral doit être fixé dans du formol pour pouvoir réaliser des études moléculaires et orienter par la suite le choix du traitement (avec recherche notamment de la mutation BRAF V600E). (18) Une reprise d'exérèse est réalisée dans la majorité des cas, en fonction de l'épaisseur de la lésion, pour s'assurer que toutes les cellules cancéreuses ont bien été retirées et limiter ainsi le risque de récurrence. Certains cas de mélanomes n'ont cependant ni reprise d'exérèse, ni traitement médicamenteux, la première exérèse ayant permis de retirer toutes les cellules tumorales. (47) Les marges de la reprise élargie en fonction de l'épaisseur du mélanome sont présentées en *Annexe 3*. (48)

iv. Bilan d'extension

En complément des examens clinique et anatomopathologique, un bilan d'extension peut être réalisé en fonction des cas. Il comprend :

➤ Imagerie

Un bilan d'imagerie peut être demandé selon le stade du mélanome, le contexte clinique, les antécédents du patient, l'épaisseur de la lésion ou encore la possibilité d'instaurer un traitement adjuvant. Cependant, le stade I asymptomatique ne justifie aucun examen d'imagerie.

➤ Biologie

Le dosage des Lactate Deshydrogénases (LDH) est effectué en cas de présence de métastases. Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques, aucun dosage de marqueur tumoral n'est donc recommandé.

➤ Exérèse du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas systématique mais peut-être proposée dans certains cas. (18,47) Le *Tableau 4* présente les critères de sélection des patients pour lesquels une biopsie du ganglion sentinelle peut être réalisée, en fonction des caractéristiques de la tumeur. (2)

Tableau 4 : Critères de sélection pour la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle

Épaisseur	Index mitotique		Ulcération		Facteurs associés*	
	<1/mm ²	>1/mm ²	-	+	-	+
<0.75 mm	Non	A considérer	Non	A considérer	Non	A considérer
0.76-1.0 mm	A considérer	Oui	A considérer	Oui	A considérer	Oui
1.0-4.0 mm	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
>4.0 mm	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

* Les facteurs associés comprennent des marges positives, une profondeur indéterminée, une invasion lymphovasculaire, la présence de satellites et un niveau de Clark IV

En plus de confirmer le diagnostic du mélanome, l'examen anatomopathologique et le bilan d'extension apportent des informations importantes sur les facteurs pronostiques de la lésion.

B. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques peuvent être de nature pathologique ou clinique. (20)

i. Facteurs pathologiques

Les facteurs pronostiques pathologiques sont nombreux, les principaux étant l'indice de Breslow mesurant l'épaisseur de la tumeur, le niveau de Clark, la présence d'ulcérations et l'index mitotique. (20,49)

➤ Indice de Breslow

L'indice de Breslow reflète une méthode objective de mesure de l'épaisseur de la tumeur à l'aide d'un micromètre. Il s'agit du paramètre microscopique le plus important pour prédire le risque de métastases. (49) Une étude incluant 15302 patients présentant des mélanomes localisés a montré qu'il existe une association positive entre l'épaisseur de la tumeur (exprimée en mm) et le taux de mortalité à 10 ans. (50)

➤ Présence d'ulcérations

La présence d'ulcérations est associée à un comportement agressif de la tumeur. Une ulcération se définit microscopiquement par l'interruption de toute l'épaisseur de l'épiderme par la tumeur, sans antécédent de chirurgie ou de traumatisme, accompagnée de signes d'inflammation ou de dépôts de fibrine. (49)

La présence ou l'absence d'ulcérations représente, après l'indice de Breslow, le deuxième facteur prédictif de survie le plus important. Le risque estimé chez les patients présentant des ulcérations est deux fois plus élevé que celui des patients sans ulcérations. Bien qu'il s'agisse de facteurs indépendants, l'incidence de la présence d'ulcérations augmente avec l'épaisseur de la tumeur. Ainsi, une étude estime que 6% des tumeurs de moins d'1 mm d'épaisseur présentent des ulcérations contre 63% des tumeurs de plus de 4 mm. (50)

➤ Niveau de Clark

Le niveau de Clark décrit l'étendue de l'invasion de la tumeur à travers les différentes couches de la peau, de l'épiderme jusqu'au tissu sous-cutané. Il existe cinq niveaux de Clark :

- Niveau I : mélanome in situ (intra-épidermique)
- Niveau II : invasion du derme papillaire
- Niveau III : invasion de la jonction du derme papillaire et du derme réticulaire
- Niveau IV : invasion du derme réticulaire
- Niveau V : invasion de l'hypoderme

Bien que le niveau de Clark ne soit plus un critère déterminant la taille de la tumeur dans la classification TNM de l'AJCC, il est utilisé pour classer les patients ayant un indice de Breslow inférieur à 1 mm. Il s'agit d'un facteur intéressant pour décrire la capacité des cellules tumorales à infiltrer les différentes structures de la peau. (49)

➤ Index mitotique

L'index mitotique, exprimé par le nombre de mitose par millimètre carré, est un autre facteur pronostique important traduisant l'activité proliférative de la tumeur. Les données de l'AJCC ont montré une forte corrélation entre index mitotique élevé et mauvais pronostic. (49)

➤ Autres facteurs pathologiques

Il existe d'autres facteurs pronostiques secondaires tels que :

- Une régression de la tumeur primitive : caractérisée par la formation d'une réaction fibroblastique, elle serait associée dans certaines études à des taux de survie plus faibles
- Le type histopathologique de la tumeur : les mélanomes SSM sont généralement de meilleur pronostic
- Une invasion lymphovasculaire : il s'agit d'un facteur prédictif de métastases régionales ou ganglionnaires
- La présence de lymphocytes infiltrants les tumeurs ou Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) : elle est généralement associée à des meilleurs taux de survie. (51)

ii. Facteurs cliniques

Au-delà de ces facteurs pathologiques jouant un rôle important dans le pronostic de la tumeur, certains facteurs cliniques comme l'âge, le sexe ou encore la localisation anatomique représentent également d'autres facteurs pronostiques indépendants. (50)

➤ Age

La survie spécifique à la maladie diminue généralement avec l'âge du patient au moment du diagnostic. Une étude clinique incluant 7756 patients atteints de mélanomes cutanés de stades I et II a montré des taux de mortalité plus élevés chez les patients de plus de 70 ans comparé aux patients plus jeunes. (51)

➤ Sexe

Pour des raisons qui ne sont pas encore bien identifiées, les femmes présentent généralement des mélanomes de meilleur pronostic que les hommes. (51)

➤ Localisation anatomique

Enfin, la localisation anatomique est également un facteur pronostique important. Il apparaît que les mélanomes se développant au niveau du tronc, de la tête et du cou sont de plus mauvais pronostic que ceux des extrémités. (50)

Une fois le diagnostic de mélanome posé, les caractéristiques de la tumeur et les comorbidités identifiées, la stratégie thérapeutique à mettre en place est discutée dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). (18)

5. Prise en charge

Le réseau de Cancérologie de Midi-Pyrénées ONCOMIP a élaboré un référentiel d'Oncodermatologie destiné aux professionnels de santé afin de diffuser les pratiques cliniques de référence. Les arbres décisionnels d'organisation de la prise en charge selon qu'il s'agisse d'un mélanome primitif isolé, d'un mélanome avec atteinte ganglionnaire ou d'un mélanome métastatique ou avancé sont présentés respectivement en *Annexes 4, 5 et 6*. (48)

Les options thérapeutiques dépendent entre autres de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du patient. (18)

A. Stratégies thérapeutiques selon le stade

Selon les recommandations de la HAS, la chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané. En fonction du stade, elle peut être utilisée comme seul traitement, ou associée à d'autres thérapeutiques si la lésion est résécable :

- Stade I : chirurgie seule
- Stade II : la chirurgie peut être associée à une immunothérapie par interféron alfa en traitement adjuvant si l'indice de Breslow est supérieur à 1 mm.
- Stade III : le traitement standard consiste à associer à la chirurgie un curage ganglionnaire. Un traitement adjuvant par interféron alfa peut également être proposé. Pour les mélanomes avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résécables, un traitement par thérapie ciblée, immunothérapie ou chimiothérapie est envisagé selon les cas. Enfin, une radiothérapie peut également être proposée après discussion en RCP.
- Stade IV : l'exérèse chirurgicale des métastases doit être systématiquement discutée. En complément, comme pour les mélanomes de stade III non résécables, un traitement par thérapie ciblée, immunothérapie ou chimiothérapie, éventuellement une radiothérapie, doit être proposé. (18,52)

Le *Tableau 5* présente un résumé des stratégies thérapeutiques envisagées selon le stade du mélanome. (18)

Tableau 5 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome

STADE UICC/TNM	CHIRURGIE	CURAGE GANGLIONNAIRE	IMMUNOTHERAPIE	CHIMIOOTHERAPIE	RADIOOTHERAPIE
Stade I	☒				
Stade II	☒		○		
Stade III*	☒	☒	○		○
Stade IV	○	○	○	○	○

☒ modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf contre-indication)

○ modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations

* le stade III inopérable rejoint le stade IV

L'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique en fonction du caractère opérable ou non de la lésion, du stade et du statut mutationnel est détaillé en *Annexe 7*. (52)

B. Chirurgie

L'exérèse chirurgicale complète de la lésion, quelle que soit son épaisseur, a pour objectif d'obtenir des marges histologiquement négatives. En effet, les cellules tumorales des mélanomes cutanés peuvent s'étendre de quelques millimètres à quelques centimètres au-delà de la lésion visible. Il est donc important de retirer toute la tumeur avec des marges d'exérèse adéquates afin de prévenir le risque de récives locales dues à une maladie persistante. Les marges d'exérèse recommandées en fonction de l'épaisseur de la tumeur sont basées sur 3 principes :

- une large excision est associée à une diminution du risque de récives locales
- pour les mélanomes de faible épaisseur, il n'a pas été démontré que des marges de plus d'un centimètre améliorent la survie ou le taux de récives locales
- quelle que soit l'épaisseur de la tumeur, il n'a pas été prouvé que des marges de plus de deux centimètres apportent un bénéfice en terme de survie globale ou de récives locales.

Les groupes d'experts recommandent donc des marges d'exérèse d'au moins un centimètre mais n'excédant pas deux centimètres pour les mélanomes invasifs. (53)

Des adaptations peuvent toutefois être nécessaires selon la localisation de la lésion pour des raisons fonctionnelles, notamment pour les mélanomes des extrémités et de la face. (18,53)

C. Immunothérapie par interféron alfa

Un traitement adjuvant par interféron alfa peut se discuter en RCP pour les mélanomes à haut risque de récurrence. (52) Il existe deux types d'interféron alfa : l'interféron alfa-2a (ROFERON-A®) et l'interféron alfa-2b (INTRONA®). Les indications, mécanismes d'action, posologies et principaux effets indésirables de ces deux molécules sont résumés dans le *Tableau 6*. (54)

Tableau 6 : Principales caractéristiques des Interférons alfa

	<u>ROFERON-A®</u> = Interféron alfa-2a	<u>INTRONA®</u> = Interféron alfa-2b
Indications dans le mélanome	Mélanome malin de stade II selon la classification de l'AJCC et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.	Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques.
Mécanisme d'action	Les interférons sont de petites protéines de poids moléculaire compris entre 15000 et 21000 Daltons. Ils se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques déclenchant des séquences complexes de réactions intracellulaires. Ils ont 3 propriétés principales : <ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus - suppression de la prolifération cellulaire - activités immunomodulatrices Le mécanisme essentiel de l'activité antitumorale des interférons alfa est mal connu mais serait lié à leurs propriétés naturelles.	
Posologies	Administration en injection sous-cutanée (SC) à la dose de 3 millions d'Unités Internationales (MUI) 3 fois par semaine pendant 18 mois.	<ul style="list-style-type: none"> - Induction : administration par voie intraveineuse (IV) (perfusion de 20 minutes) à la dose de 20 MUI/m² par jour, 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. - Entretien : 10 MUI/m² en SC 3 jours par semaine pendant 48 semaines.
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hématologiques : neutropénie, anémie - Perturbations du bilan hépatique - Endocriniens : hypothyroïdie ou hyperthyroïdie - Syndromes pseudo-grippaux - Fatigue 	

Quel que soit le schéma d'administration, un traitement adjuvant par interféron alfa prolonge significativement l'intervalle libre sans récurrence des patients atteints de mélanomes de stade II. (55) Cependant, il expose à des effets indésirables non négligeables et sa prescription nécessite une surveillance clinique et biologique (comprenant notamment hémogramme, créatinine, bilans hépatique, thyroïdien et lipidique). (18)

D. Chimiothérapies et nouvelles molécules

Les mélanomes présentant des métastases à distance ou une atteinte ganglionnaire non résecable doivent faire l'objet d'un génotypage pour recherche mutationnelle. Les mutations BRAF sont systématiquement recherchées pour orienter le choix du traitement tandis que la recherche des mutations NRAS et c-Kit est optionnelle. (52)

i. Chimiothérapie

Des chimiothérapies classiques par Dacarbazine (DETICENE®) ou Fotémustine (MUPHORAN®) peuvent être proposées pour traiter les mélanomes métastatiques ou non opérables. Actuellement, elles ne constituent plus le traitement de première intention en raison de leur faible taux de réponse, sans augmentation de la survie globale des patients. Elles sont de moins en moins prescrites au profit de nouvelles molécules, telle que les thérapies ciblées et les immunothérapies, ayant montré de meilleurs taux de réponse. (16,56)

ii. Thérapie ciblée

Le traitement de référence des tumeurs présentant une mutation BRAF-V600 est une association de deux thérapies ciblées comprenant un inhibiteur de protéine kinase BRAF et un inhibiteur de protéine kinase MEK. Des études de phase III ont montré que l'association des deux molécules est plus active que l'administration d'un inhibiteur de BRAF seul. Une monothérapie par inhibiteur de BRAF doit cependant être considérée si l'association à un inhibiteur de MEK est contre-indiquée. (55) A l'heure actuelle, quatre molécules disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France :

- 2 inhibiteurs de BRAF : Vémurafénib (ZELBORAF®) et Dabrafénib (TAFINLAR®)
- 2 inhibiteurs de MEK : Cobimétinib (COTELLIC®) et Tramétinib (MEKINIST®)

Les associations ayant une AMM sont ZELBORAF® + COTELLIC® et TAFINLAR® + MEKINIST®.

Ces deux familles d'inhibiteurs ont des mécanismes d'action complémentaires qui interviennent dans la voie RAS/MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases). (54) La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle important dans la régulation de la prolifération cellulaire. Elle est généralement activée par le biais d'un récepteur membranaire stimulé par un facteur de croissance ou une cytokine. L'activation de ce récepteur entraîne une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines

intracytoplasmiques, dont les protéines RAF, MEK et ERK. (57) Les mutations du gène BRAF au niveau du codon 600 conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance.

Les principales caractéristiques des inhibiteurs de BRAF et de MEK sont présentées dans le *Tableau 7*. (54)

Tableau 7 : Principales caractéristiques des thérapies ciblées

	<u>INHIBITEURS DE BRAF</u>		<u>INHIBITEURS DE MEK</u>	
	ZELBORAF® Vémurafénib	TAFINLAR® Dabrafénib	COTELLIC® Cobimétinib	MEKINIST® Tramétinib
Mécanisme d'action	Inhibiteurs de la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600.		Inhibiteurs allostériques, sélectifs et réversibles bloquant la voie des MAPK en ciblant MEK1 et 2.	
Posologies	960mg (soit 4 comprimés à 240mg) 2 fois par jour.	150 mg (soit 2 gélules à 75mg) 2 fois par jour	60mg (soit 3 comprimés à 20mg) 1 fois par jour. La prise de Cobimétinib suit un cycle de 28 jours avec 1 prise par jour pendant 21 jours consécutifs suivie d'une période sans traitement de 7 jours.	2mg (soit 1 comprimé à 2mg) 1 fois par jour
<i>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.</i>				
Principaux effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Affections cutanées : éruption cutanée, prurit, photosensibilité - Arthralgie - Fatigue - Nausées - Alopécie - Perturbations du bilan hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Éruption cutanée - Arthralgie - Fatigue - Nausées, vomissement, diarrhée - Pyrexie, frissons - Hypertension - Neutropénie 	<ul style="list-style-type: none"> - Affections cutanées : éruptions, photosensibilité - Affections oculaires - Pyrexie - Hypertension - Anémie - Perturbations du bilan hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Affections cutanées : éruptions, prurit - Affections oculaires - Fatigue - Nausées, vomissements, diarrhée - Pyrexie - Hypertension - Toux, dyspnée - Anémie - Perturbations du bilan hépatique

L'utilisation des inhibiteurs de BRAF et MEK en deuxième ligne après une immunothérapie n'a pas été étudiée prospectivement mais les taux de réponse semblent être similaires à ceux obtenus en première ligne. Ainsi, ces thérapies ciblées peuvent être prescrites en première ligne ou en deuxième ligne après une immunothérapie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF. (55) Ces traitements présentent l'avantage d'être

administrés par voie orale et d'être rapidement efficaces. Leur principale limite est l'émergence de résistance, majoritairement dans l'année suivant la mise en route du traitement. (16)

iii. Immunothérapie

Deux familles d'anticorps monoclonaux disposent d'une AMM pour le traitement des mélanomes métastatiques ou non résecables :

- Les anticorps anti-CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) : Ipilimumab (YERVOY®)
- Les anticorps anti-PD-1 (Programmed cell Death protein 1) : Nivolumab (OPDIVO®) et Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (52,58)

Les anticorps utilisés dans le mélanome avancé représentent une approche thérapeutique différente en ciblant des points de contrôle immunitaires. Le principe consiste à bloquer l'activité de corécepteurs inhibiteurs exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant les tumeurs. Ce blocage stimule les réponses immunitaires dirigées contre les cellules tumorales. Les anticorps anti-CTLA-4 sont les premiers à avoir obtenu une AMM dans cette indication et ont montré l'intérêt thérapeutique de cette approche en cancérologie. (59)

L'immunothérapie semble être efficace quel que soit le type histologique de la tumeur et indépendamment des mutations génétiques. Cependant, si le profil d'effets indésirables des anticorps monoclonaux est similaire, les bénéfices en termes de survie et les taux de réponses différent selon la molécule. (60)

Dans cette sous-partie, nous nous intéresserons seulement aux anticorps anti-CTLA-4, les anticorps anti-PD-1 faisant l'objet d'une deuxième partie.

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain indiqué en monothérapie ou en association au Nivolumab dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé.

Il agit par blocage du CTLA-4, un régulateur majeur de l'activité des cellules T. En inhibant le point de contrôle immunitaire CTLA-4, l'Ipilimumab bloque les signaux inhibiteurs des cellules T et augmente ainsi le nombre de cellules T effectrices réactives favorisant l'attaque immunologique des cellules T contre les cellules tumorales. Ce blocage permet également de réduire l'activité des cellules T régulatrices (Trég) et contribue ainsi à une réponse immunitaire antitumorale.

En monothérapie ou en association, l'Ipilimumab est administré à la posologie de 3mg/kg en perfusion IV de 90 minutes, toutes les trois semaines pour un total de quatre doses. (54)

Son profil de toxicité est assez sévère, de nombreux effets indésirables étant liés à une hyper-réactivité du système immunitaire contre d'autres organes. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- Des troubles gastro-intestinaux : 27 à 30% de diarrhées, 5% de colites auto-immunes
- Des affections cutanées : observées dans 40% des cas avec notamment des prurits et des rashes (18%)
- Des signes généraux : fatigue (42%)
- Des troubles endocriniens : hypophysite (4%), hypothyroïdie (1,5%)
- Des affections hépatiques : hépatite auto-immune (3,8%) (59)

En termes de survie, l'Ipilimumab améliore la survie globale jusqu'à 11,4 mois, avec un taux de survie à 3 ans de 22%. (61)

A l'heure actuelle, cette molécule se situe plutôt au deuxième plan dans la prise en charge des mélanomes avancés, les anticorps anti-PD1 présentant des taux de réponse plus élevés, des effets plus rapides ainsi que des effets indésirables moins fréquents. (59)

E. Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée en traitement adjuvant après discussion en RCP d'oncodermatologie. Elle constitue le traitement standard des métastases osseuses symptomatiques, éventuellement associée à une chimiothérapie ou une chirurgie. (18,52) Ses indications sont restreintes mais elle peut également être utilisée en situation de métastases cérébrales symptomatiques, de rupture capsulaire d'adénopathies métastatiques ou lorsqu'au moins trois ganglions sont envahis ou qu'un ganglion d'au moins 3 cm est envahi. Bien que les niveaux de dose et le fractionnement ne soient pas clairement défini dans la littérature, le réseau ONCOMIP recommande de privilégier des protocoles hypofractionnés, avec des doses élevées par fraction, dès lors qu'il est possible de l'envisager sans risque de toxicité majeure à long terme. (48)

PARTIE 2 : L'immunothérapie par anti-PD1

L'immunothérapie est une approche thérapeutique récente en oncologie. Les anticorps anti-CTLA-4 ont été les premiers approuvés par la FDA et l'European Medicines Agency (EMA) en 2011 en deuxième ligne dans les mélanomes métastatiques, puis en 2013 en première ligne dans la même indication. Les anticorps anti-PD1 ont quant à eux obtenu leur première autorisation par la FDA en 2014 dans le mélanome avancé après traitement par Ipilimumab, puis en 2015 en première ligne dans cette indication. (60) Le Nivolumab dispose d'une AMM en monothérapie ou en association à l'Ipilimumab dans le traitement des mélanomes avancés, contrairement au Pembrolizumab qui n'est utilisé qu'en monothérapie. (54)

1. Propriétés pharmacodynamiques et posologies

A. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD1 repose sur le blocage de l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) et PD-L2 (Programmed Death Ligand 2). (54,62)

i. Interaction entre PD-1 et PD-L1/PD-L2 et réponse immunitaire

Le récepteur PD-1 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par diverses cellules immunitaires et en particulier par les lymphocytes T activés, comprenant les TILs et les Trég. (63) Il constitue un deuxième point de contrôle immunitaire, différent de celui du CTLA-4, intervenant dans la phase effectrice de la réponse immunitaire. (64) Les ligands PDL-1 et PDL-2 sont quant à eux exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules tumorales et certaines cellules du microenvironnement tumoral. (54) Lorsque le récepteur PD-1 se lie à ses ligands PD-L1 (le principal) et PD-L2, son segment intracellulaire subit des modifications dont une déphosphorylation de SHP-2 bloquant ainsi la voie de signalisation PI3K/AKT au sein du lymphocyte T. Cette interaction entraîne une diminution de la production de cytokines et de l'activité cytotoxique des lymphocytes T en cas de malignité ou d'infection. (63) Elle est considérée comme un mécanisme d'échappement tumoral vis-à-vis du système immunitaire. (62)

ii. Mécanisme d'action des anti-PD1

Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés de type Immunoglobuline G4 (IgG4) qui bloquent l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands par antagonisme. Ainsi, ils lèvent l'inhibition des lymphocytes dirigés contre les cellules tumorales par les Trég et favorisent une réponse immunitaire. (54,63)

Le mécanisme d'action de ces anticorps est schématisé dans la *Figure 13*. (65)

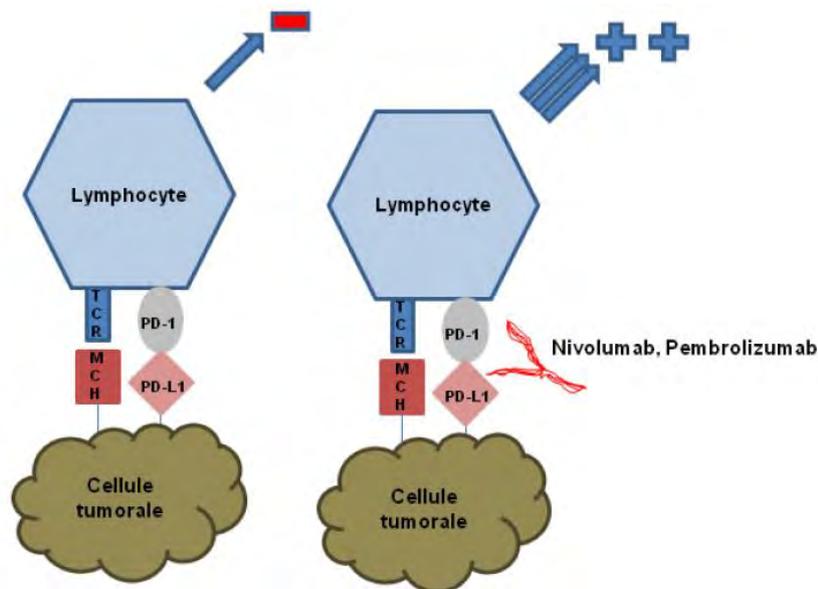


Figure 13 : Mécanisme d'action du Nivolumab et du Pembrolizumab

B. Posologies et modes d'administration

i. Schémas posologiques du Nivolumab

Dans le traitement des mélanomes avancés, les doses recommandées du Nivolumab diffèrent selon son utilisation en monothérapie ou en association à l'Ipilimumab.

- En monothérapie, deux schémas posologiques sont possibles :
 - 240 mg toutes les 2 semaines en perfusion IV de 30 minutes
 - 480 mg toutes les 4 semaines en perfusion IV de 60 minutes
- En bithérapie : la dose recommandée de Nivolumab est de 1 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes associée à une dose de 3 mg/kg d'Ipilimumab en perfusion IV de 90

minutes. Ce schéma d'administration s'applique toutes les 3 semaines pour les quatre premières doses. Ensuite, le Nivolumab est poursuivi en monothérapie à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines. La phase en monothérapie doit débiter :

- 3 semaines après la dernière administration de Nivolumab associé à l'Ipilimumab pour le schéma de 240 mg toutes les 2 semaines
- 6 semaines après la dernière administration de Nivolumab associé à l'Ipilimumab pour le schéma de 480 mg toutes les 4 semaines. (54)

ii. Schéma posologique du Pembrolizumab

La dose recommandée de Pembrolizumab est de 200 mg en perfusion IV de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit du Pembrolizumab et du Nivolumab ne mentionne pas de durée de traitement et recommande une poursuite jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. (54)

2. Analyse de l'efficacité du Nivolumab dans le mélanome

Nous nous intéresserons dans cette sous-partie à trois principales études de phase 3 : deux études évaluant l'efficacité du Nivolumab seul en comparaison à une chimiothérapie et une étude comparant le Nivolumab seul ou en association à l'Ipilimumab.

A. Essai CheckMate 066 : Nivolumab versus Dacarbazine

Cet essai est une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, menée en double aveugle et multicentrique. Elle a pour objectif de déterminer si le Nivolumab, comparé à la Dacarbazine, augmente la survie globale (SG) chez les patients présentant un mélanome avancé non muté BRAF et non précédemment traité.

i. Matériels et méthodes

➤ Patients

Les patients éligibles devaient présenter un mélanome de stade III ou IV non résecable et confirmé, non précédemment traité, sans mutation BRAF et avec la possibilité d'analyse du biomarqueur PD-L1 sur le tissu tumoral. Ils devaient également être âgés d'au moins 18 ans et avoir un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance de l'OMS/ECOG (échelle de 0 à 5 ; 0 indiquant l'absence de symptômes et 1 de légers symptômes).

Les critères d'exclusion comprenaient notamment :

- La présence de métastases cérébrales actives
- Un mélanome uvéal
- Des antécédents de maladie auto-immune sévère

En revanche, les patients ayant reçu précédemment un traitement adjuvant n'étaient pas exclus.

➤ Bras de traitements

Les deux bras suivants ont été comparés avec un ratio 1 : 1 :

- Nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines associé à un placebo mimant la Dacarbazine toutes les 3 semaines
- Dacarbazine à la dose de 1000 mg/m² toutes les 3 semaines associé à un placebo mimant le Nivolumab toutes les 2 semaines

La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1 par la tumeur (statut PD-L1 positif si $\geq 5\%$ versus négatif ou indéterminé) et le stade métastatique (M0, M1a ou M1b versus M1c). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

➤ Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la SG. Les critères de jugement secondaires étaient la Survie Sans Progression (SSP), le taux de Réponse Objective (RO) et l'expression de PD-L1 par la tumeur comme biomarqueur prédictif de la SG.

La réponse tumorale était évaluée selon les critères de la réponse tumorale en imagerie : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST).

ii. Résultats

Au total, 418 patients ont été inclus dans cette étude : 210 dans le groupe Nivolumab et 208 dans le groupe Dacarbazine. Au moment de l'analyse, tous les patients ont été suivis jusqu'à 16,4 mois.

➤ Survie globale

La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe Nivolumab et était de 10,8 mois dans le groupe Dacarbazine. Le taux de survie à un an était de 72,9% (Intervalle de Confiance (IC) 95% [65,5 ; 78,9]) dans le bras Nivolumab et de 42,1% (IC 95% [33,0 ; 50,9]) dans le bras Dacarbazine.

➤ Survie sans progression

La médiane de SSP était de 5,1 mois (IC 95% [3,5 ; 10,8]) dans le groupe Nivolumab et de 2,2 mois (IC 95% [2,1 ; 2,4]) dans le groupe Dacarbazine.

➤ Taux de réponse objective

Les taux de RO étaient respectivement de 40,0% (IC 95% [33,3 ; 47,0]) et 13,9% (IC 95% [9,5 ; 19,4]) dans les bras Nivolumab et Dacarbazine.

➤ Statut PD-L1

En ce qui concerne le statut PD-L1, dans le groupe Nivolumab les médianes de SG n'étaient pas atteintes quel que soit le taux d'expression de PD-L1. Dans le groupe Dacarbazine, elle était de 12,4 mois pour les tumeurs PD-L1 positif et de 10,2 mois pour les tumeurs ayant un PD-L1 négatif ou indéterminé. Dans les deux sous-groupes de statuts PD-L1, le Nivolumab a amélioré le taux de RO en comparaison à la Dacarbazine. Ainsi, dans le sous-groupe PD-L1 positif, le taux de RO était de 52,7% (IC 95% [40,8 ; 64,3]) dans le groupe Nivolumab et de 10,8% (IC 95% [4,8 ; 20,2]) dans le groupe Dacarbazine. Dans le sous-groupe PD-L1 négatif ou indéterminé, le taux de RO était de 33,1% (IC 95% [25,2 ; 41,7]) dans le groupe Nivolumab et de 15,7% (IC 95% [10,0 ; 23,0]) dans le groupe Dacarbazine.

iii. Interprétation

Cette étude montre un bénéfice en termes de survie globale avec le Nivolumab en comparaison à une chimiothérapie par Dacarbazine. Le taux de survie à un an est significativement plus important dans le groupe Nivolumab par rapport au groupe Dacarbazine. Le Nivolumab est associé à un taux de réponse élevé et une réponse durable. Par ailleurs, le statut PD-L1 ne semble pas être un critère de sélection des patients pour recevoir un traitement par Nivolumab. Dans cet essai, le Nivolumab est associé à une amélioration significative de la SG et de la SSP en comparaison à la Dacarbazine. (66)

B. Essai CheckMate 037 : Nivolumab versus Chimiothérapie

Dans cette étude randomisée, contrôlée, ouverte et multicentrique, le Nivolumab en monothérapie est comparé à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (ICC) dans les mélanomes métastatiques ou non résecables ayant progressé sous Ipilimumab.

i. Matériels et méthodes

➤ Patients

Les patients éligibles devaient avoir 18 ans ou plus, un mélanome de stade IIIc non résecable ou de stade IV métastatique confirmé histologiquement, un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance de l'OMS/ECOG. Les patients porteurs d'un gène BRAF sauvage devaient avoir progressé après un traitement par anti-CTLA-4 tandis que les patients porteurs d'un gène BRAF muté devaient avoir progressé après traitement par anti-CTLA-4 et par anti-BRAF.

Les critères d'exclusion comprenaient notamment :

- La présence de métastases cérébrales actives
- Un précédent traitement par anti-PD1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2
- Des effets indésirables de grade 4 ou ayant nécessité une prise en charge par Infliximab suite au traitement par Ipilimumab
- Un mélanome oculaire
- Des comorbidités telles que des maladies auto-immunes, une affection oculaire sévère sous anti-CTLA-4, une autre tumeur

➤ Bras de traitements

Les deux bras suivants ont été comparés avec un ratio 2 : 1 :

- Nivolumab administré à la posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines
- ICC : soit Dacarbazine à la posologie de 1000 mg/m² toutes les 3 semaines, soit une association de Carboplatine AUC 6 et de Paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines.

La randomisation était stratifiée selon le taux d'expression de PD-L1 par la tumeur, le statut mutationnel BRAF et l'obtention d'un bénéfice clinique après un précédent traitement par Ipilimumab. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression selon les critères RECIST ou survenue d'une toxicité inacceptable.

➤ Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient le taux de RO et la SG. Les critères secondaires comprenaient la SSP et l'évaluation de l'expression de PD-L1 comme biomarqueur prédictif d'une RO, de la SG ou de la qualité de vie relative à la santé.

ii. Résultats

Au total, 405 patients ont été inclus dans l'étude : 272 dans le bras Nivolumab et 133 dans le bras ICC. La première évaluation a été réalisée sur 120 patients traités par Nivolumab et 47 par ICC après un suivi médian de 8,4 mois. Le taux de RO confirmée par radiologie était de 31,7% (IC 95% [23,5 ; 40,8]) dans le bras Nivolumab contre 10,6% (IC 95% [3,5 ; 23,1]) dans le bras ICC. Chez les patients présentant une tumeur PD-L1 positive (PD-L1 ≥ 5%), le taux de RO était de 43,6% (24 patients sur 55) dans le bras Nivolumab et de 9,1% (2 patients sur 22) dans le bras ICC. Chez ceux présentant une tumeur PD-L1 négative, le taux de RO était de 20,3% (13 patients sur 64) dans le bras Nivolumab contre 13,0% (3 patients sur 23) dans le bras ICC.

iii. Interprétation

D'après cette première évaluation, le taux de RO est supérieur chez les patients traités par Nivolumab par rapport à ceux traités par chimiothérapie. Par ailleurs, les tumeurs PD-L1 positives semblent être associées à un meilleur taux de réponse sous Nivolumab que les

tumeurs PD-L1 négatives. Le Nivolumab apporte tout de même un bénéfice quel que soit le taux d'expression de PD-L1. (67)

C. Essai CheckMate 067 : Nivolumab seul ou en association versus Ipilimumab en monothérapie

Cette étude est un essai de phase 3, randomisé, mené en double aveugle et multicentrique. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Nivolumab seul ou associé à l'Ipilimumab, en comparaison à l'Ipilimumab en monothérapie chez les patients présentant un mélanome métastatique non précédemment traité.

i. Matériels et méthodes

➤ Patients

Les patients éligibles devaient présenter un mélanome de stade III (non résecable) ou IV confirmé histologiquement et n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie avancée. Ils devaient également être âgés d'au moins 18 ans, avoir un score OMS/ECOG de 0 ou 1, une maladie mesurable évaluée par les critères RECIST, une disponibilité du tissu tumoral prélevé pour l'évaluation du statut PD-L1 et un statut mutationnel BRAF connu.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Un score OMS/ECOG ≥ 2
- La présence de métastases cérébrales actives
- Un mélanome oculaire
- Une maladie auto-immune

➤ Bras de traitements

Les patients ont été randomisés dans les trois groupes de traitements suivants avec un ratio 1 : 1 : 1 :

- Nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines associé à un placebo mimant l'Ipilimumab
- Nivolumab à la dose de 1 mg/kg toutes les 2 semaines associé à l'Ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis Nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines

- Ipilimumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses associé à un placebo mimant le Nivolumab

La randomisation était stratifiée selon le statut PD-L1 (positif versus négatif ou indéterminé), le statut mutationnel BRAF et le stade métastatique (M0, M1a, M1b versus M1c). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST ou survenue d'une toxicité inacceptable.

➤ Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la SSP et la SG. Les critères secondaires comprenaient le taux de RO, l'expression de PD-L1 comme biomarqueur prédictif de l'efficacité et la tolérance.

ii. Résultats

Au total 945 patients ont été inclus dans cette étude :

- 316 dans le bras Nivolumab seul
- 314 dans le bras Nivolumab associé à l'Ipilimumab
- 315 dans le bras Ipilimumab seul

La première analyse évaluant la SSP, le taux de RO et ces deux critères selon le statut PD-L1 a été réalisée après un suivi médian compris entre 12,2 et 12,5 mois dans les 3 bras. (68)

L'analyse de la SG a été réalisée dans un second temps après un suivi minimum de 36 mois. (69)

➤ Survie sans progression

La médiane de SSP était de 6,9 mois (IC 95% [4,3 ; 9,5]) dans le groupe Nivolumab, 11,5 mois (IC 95% [8,9 ; 16,7]) dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab et 2,9 mois (IC 95% [2,8 ; 3,4]) dans le groupe Ipilimumab. Un allongement significatif de la SSP était observé dans le bras Nivolumab + Ipilimumab par rapport au bras Ipilimumab (Hazard Ratio (HR) de survenue de décès ou progression de 0,42 ; IC 99.5% [0,31 ; 0,57] ; P<0,001), de même que dans le bras Nivolumab par rapport au bras Ipilimumab (HR 0,57 ; IC 99,5% [0,43 ; 0,76] ; P<0.001). Les analyses des différents sous-groupes selon le statut PD-L1, BRAF et le stade métastatique ont

également montré une augmentation significative de la SSP avec le Nivolumab seul ou en association à l'Ipilimumab par rapport à l'Ipilimumab seul.

➤ Taux de réponse objective

Les taux de RO étaient de 43,7% (IC 95% [38,1 ; 49,3]) dans le groupe Nivolumab, 57,6% (IC 95% [52,0 ; 63,2]) dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab et 19,0% (IC 95% [14,9 ; 23,8]) dans le groupe Ipilimumab.

➤ Statut PD-L1

Parmi les patients présentant une tumeur PD-L1 positive, les médianes de SSP étaient de 14,0 mois (IC 95% [9,1 ; non atteinte]), 14,0 mois (IC 95% [9,7 ; non atteinte]) et 3,9 mois (IC 95% [2,8 ; 4,2]) respectivement dans les groupes Nivolumab, Nivolumab en association à l'Ipilimumab et Ipilimumab.

Parmi les patients présentant une tumeur PD-L1 négative, les médianes de SSP étaient de 5,3 mois (IC 95% [2,8 ; 7,1]), 11,2 mois (IC 95% [8,0 ; non atteinte]) et 2,8 mois (IC 95% [2,8 ; 3,1]) respectivement dans les groupes Nivolumab, Nivolumab en association à l'Ipilimumab et Ipilimumab.

Dans le sous-groupe des tumeurs PD-L1 positives, les taux de RO étaient de 57,5% (IC 95% [45,9 ; 68,5]) dans le groupe Nivolumab, 72,1% (IC 95% [59,9 ; 82,3]) dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab et 21,3% (IC 95% [12,7 ; 32,3]) dans le groupe Ipilimumab.

Dans le sous-groupe des tumeurs PD-L1 négatives, les taux de RO étaient de 41,3% (IC 95% [34,6 ; 48,4]) dans le groupe Nivolumab, 54,8% (IC 95% [47,8 ; 61,6]) dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab et 17,8% (IC 95% [12,8 ; 23,8]) dans le groupe Ipilimumab. (68)

➤ Survie globale

La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab, elle était de 37,6 mois (IC 95% [29,1 ; non atteinte]) dans le groupe Nivolumab et 19,9 mois (IC 95% [16,9 ; 24,6]) dans le groupe Ipilimumab. Les taux de survie à trois ans étaient respectivement de 58%, 52% et 34% dans les groupes Nivolumab + Ipilimumab, Nivolumab seul et Ipilimumab seul. (69)

iii. Interprétation

D'après ces données, le Nivolumab seul ou en association à l'Ipilimumab prolonge de façon significative la SSP et améliore le taux de RO par rapport à l'Ipilimumab utilisé seul, ceci indépendamment de l'expression de PD-L1 par la tumeur, du statut BRAF et du stade métastatique. Par ailleurs, l'association des deux molécules semble donner de meilleurs résultats que le Nivolumab seul bien que cette étude ne permette pas une comparaison statistique entre ces deux groupes. Elle pourrait être intéressante pour traiter les tumeurs PD-L1 négatives en raison des SSP et des taux de RO obtenus dans ce sous-groupe. (68) L'analyse des données après un suivi minimum de 36 mois montre également une augmentation significative de la SG avec le Nivolumab seul ou en association à l'Ipilimumab par rapport à l'Ipilimumab en monothérapie. (69)

Ces trois essais de phase 3 montrent donc l'efficacité du Nivolumab dans le mélanome avancé en comparaison à une chimiothérapie et à l'Ipilimumab, avec une amélioration significative des SG, SSP et taux de RO.

3. Analyse de l'efficacité du Pembrolizumab dans le mélanome

Dans cette sous-partie, nous nous intéresserons à deux principales études : une étude de phase 2 évaluant l'efficacité du Pembrolizumab en comparaison à une chimiothérapie et une étude de phase 3 comparant le Pembrolizumab à l'Ipilimumab.

A. Essai KEYNOTE 002 : Pembrolizumab versus Chimiothérapie

Cette étude de phase 2, ouverte, randomisée, contrôlée et multicentrique évalue l'efficacité et la tolérance du Pembrolizumab administré à deux doses différentes en comparaison à une ICC dans les mélanomes avancés réfractaires à l'Ipilimumab.

i. Matériels et méthodes

➤ Patients

Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans avec un score OMS/ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable selon les critères RECIST. Ils devaient présenter un mélanome de stade III ou IV non résecable, ayant progressé dans les 24 semaines après la dernière dose d'Ipilimumab et précédemment traité par anti-BRAF, anti-MEK ou les deux en cas de mutation de BRAF.

Les critères d'exclusion comprenaient notamment :

- La présence de métastases cérébrales actives ou de méningite carcinomateuse
- Une maladie auto-immune active
- Une infection active nécessitant un traitement systémique
- La survenue d'effets indésirables après traitement par Ipilimumab de grade 3 ayant durés plus de 12 semaines ou de grade 4
- Un précédent traitement par anti-PD1 ou anti-PD-L1

➤ Bras de traitements

Les patients ont été randomisés dans les 3 bras suivants avec un ratio 1 : 1 : 1 :

- Pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines
- Pembrolizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines
- ICC : Paclitaxel en association au Carboplatine, Paclitaxel, Carboplatine, Dacarbazine ou Temozolomide per os

La randomisation était stratifiée selon le score OMS/ECOG, le taux de LDH et le statut BRAF. Le traitement par Pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

➤ Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la SSP et la SG. Les critères secondaires comprenaient le taux de RO, la durée de réponse et la tolérance.

ii. Résultats

Au total, 540 patients ont été inclus dont 180 dans le bras Pembrolizumab 2 mg/kg, 181 dans le bras Pembrolizumab 10 mg/kg et 179 dans le bras ICC.

Une analyse intermédiaire a été réalisée après une durée médiane de suivi de 10 mois pour évaluer la SSP et le taux de RO. (70) La SG a été évaluée dans un deuxième temps avec une durée médiane de suivi de 28 mois. (71)

➤ Survie sans progression

Les données de l'analyse intermédiaire ont montré une amélioration significative de la SSP dans les deux bras Pembrolizumab avec des HR de 0,57 (IC 95% [0,45 ; 0,73] ; $p < 0.001$) pour la dose de 2 mg/kg et 0,5 (IC 95% [0,39 ; 0,64] ; $p < 0.001$) pour la dose de 10 mg/kg en comparaison à la chimiothérapie. A 9 mois, les taux de SSP étaient de 24% (IC 95% [17 ; 31]), 29% (IC 95% [23 ; 37]) et 8% (IC 95% [4 ; 14]) respectivement dans les bras Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg et ICC. Cette amélioration de la SSP était vérifiée dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis.

➤ Taux de réponse objective

Les taux de RO étaient de 21% (IC 95% [15 ; 28]), 25% (IC 95% [19 ; 32]) et 4% (IC 95% [2 ; 9]) respectivement dans les bras Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg et ICC. (70)

➤ Survie globale

L'analyse finale n'a pas montré d'augmentation significative de la SG. Les médianes de SG étaient de 13,4 mois (IC 95% [11,0 ; 16,4]), 14,7 mois (IC 95% [11,3 ; 19,5]) et 11,0 mois (IC 95% [8,9 ; 13,8]) respectivement dans les groupes Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg et ICC. Les taux de survie à 2 ans étaient de 36% (IC 95% [28,9 ; 43,0]), 38% (IC 95% [31,1 ; 45,2]) et 30% (IC 95% [23,0 ; 36,7]) respectivement dans les groupes Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg et ICC. (71)

iii. Interprétation

Ces résultats suggèrent que, chez les patients présentant un mélanome ayant progressé sous Ipilimumab, le Pembrolizumab réduit le risque de progression de la maladie en

comparaison à une chimiothérapie. Les taux de RO sont également augmentés avec le Pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les doses de Pembrolizumab, la dose la plus faible de 2 mg/kg est donc recommandée. (70) Concernant la SG, aucune différence significative n'a été montrée entre le Pembrolizumab et la chimiothérapie à travers cette étude. Cependant, une augmentation de la SG dans le bras chimiothérapie pourrait s'expliquer par le fait que plus de la moitié des patients de ce bras ont changé de traitement pour recevoir du Pembrolizumab. (71)

B. Essai KEYNOTE 006 : Pembrolizumab versus Ipilimumab

Dans cette étude de phase 3, randomisée, contrôlée, ouverte et multicentrique, l'efficacité du Pembrolizumab est évaluée en comparaison à l'Ipilimumab dans les mélanomes avancés.

i. Matériels et méthodes

➤ Patients

Les patients éligibles devaient avoir au moins 18 ans, présenter un mélanome de stade III non résecable ou de stade IV confirmé histologiquement, de statut mutationnel BRAF connu. Ils ne devaient pas avoir reçu plus d'un traitement systémique pour leur maladie avancée et devaient présenter un score OMS/ECOG de 0 ou 1. L'échantillon de tissu tumoral devait permettre l'évaluation de l'expression de PD-L1.

Les critères d'exclusion comprenaient notamment :

- La présence de métastases cérébrales actives
- Un précédent traitement par anti-CTLA-4, anti-PD1 ou anti-PD-L1
- Un mélanome oculaire
- Un antécédent de maladie auto-immune sévère

➤ Bras de traitements

Les patients ont été randomisés dans les 3 bras suivants avec un ratio 1 : 1 : 1 :

- Pembrolizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines
- Pembrolizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines
- Ipilimumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles

La randomisation était stratifiée selon le score OMS/ECOG (0 versus 1), la ligne de traitement (première ligne versus deuxième ligne) et l'expression de PD-L1 (positive si $\geq 1\%$ versus négative).

Le Pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou après 24 mois de traitement.

➤ Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la SSP et la SG. Les critères secondaires étaient le taux de RO, la durée de réponse et la tolérance.

ii. Résultats

Au total, 834 patients ont été inclus : 279 dans le bras Pembrolizumab toutes les 2 semaines, 277 dans le bras Pembrolizumab toutes les 3 semaines et 278 dans le bras Ipilimumab.

Une analyse intermédiaire a été réalisée pour évaluer la SSP et le taux de RO après un suivi médian de 7,9 mois. (72) La survie globale a été évaluée dans l'analyse finale après un suivi médian de 22,9 mois. (73)

➤ Survie sans progression

Les médianes de SSP étaient de 5,5 mois (IC 95% [3,4 ; 6,9]) dans le groupe Pembrolizumab toutes les 2 semaines, 4,1 mois (IC 95% [2,9 ; 6,9]) dans le groupe Pembrolizumab toutes les 3 semaines et 2,8 mois (IC 95% [2,8 ; 2,9]) dans le groupe Ipilimumab. Les HR de progression de la maladie du Pembrolizumab versus Ipilimumab étaient de 0,58 (IC 95% [0,46 ; 0,72] ; $p < 0.001$) pour le schéma toutes les 2 semaines et 0,58 (IC 95% [0,47 ; 0,72] ; $p < 0.001$) pour le schéma toutes les 3 semaines. Le bénéfice en termes de SSP du Pembrolizumab par rapport à l'Ipilimumab était observé quel que soit l'expression de PD-L1.

➤ Taux de RO

Les taux de RO étaient de 33,7% ($p < 0.001$ versus Ipilimumab) dans le groupe Pembrolizumab toutes les 2 semaines, 32,9% ($p < 0.001$ versus Ipilimumab) dans le groupe Pembrolizumab toutes les 3 semaines et 11,9% dans le groupe Ipilimumab. (72)

➤ Survie globale

Au moment de l'analyse finale, la médiane de SG n'était pas atteinte dans les 2 groupes Pembrolizumab ; elle était de 16,0 mois (IC 95% [13,5 ; 22,0]) pour l'Ipilimumab. Les taux de SG à 24 mois étaient de 55% (IC 95% [49 ; 61]) dans les deux groupes Pembrolizumab et 43% (IC 95% [37 ; 49]) dans le groupe Ipilimumab. Les deux groupes Pembrolizumab étaient supérieurs au groupe Ipilimumab avec des HR de 0,68 (IC 95% [0,53 ; 0,87] ; $p = 0,0009$) et 0,68 (IC 95% [0,53 ; 0,86] ; $p = 0,0008$) respectivement dans les groupes Pembrolizumab toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines. (73)

iii. Interprétation

Dans cette étude, quel que soit le rythme d'administration, le Pembrolizumab améliore significativement la SSP, la SG et le taux de RO comparé à l'Ipilimumab. (72,73)

Ces deux études montrent l'efficacité du Pembrolizumab dans le traitement des mélanomes avancés en comparaison à l'Ipilimumab ou à une chimiothérapie.

4. Profil de toxicité des anti-PD1

Les immunothérapies représentées par les anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1 agissent sur la réponse immunitaire et exposent ainsi les patients à des effets indésirables immunologiques potentiellement fatals. (74) Si le profil d'effets indésirables est similaire entre les molécules, leur fréquence observée dans les études comparatives est toutefois plus élevée avec l'Ipilimumab. (64) La majorité de ces effets indésirables est réversible mais nécessite une bonne sensibilisation des professionnels de santé afin de les prendre en charge. (74)

A. Principaux effets indésirables

Les anticorps anti-PD1 présentent le même profil d'effets indésirables du fait de leur mécanisme d'action. La fréquence globale de survenue d'effets indésirables, tous grades confondus, varie entre 74,3% et 84,1% pour le Nivolumab et entre 75% et 83% pour le Pembrolizumab d'après les études cliniques. (75,76)

Les Résumés des Caractéristiques du Produit du Nivolumab et du Pembrolizumab répertorient la fréquence des effets indésirables d'après l'ensemble des données poolées des essais cliniques (n=2578 et 3830 respectivement). Ainsi, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le Nivolumab et le Pembrolizumab sont respectivement :

- Fatigue : 30% ; 21%
- Rash : 17% ; 13%
- Prurit : 13% ; 16%
- Diarrhée : 13% ; 12%
- Nausées : 12% ; 10% (54)

Bien qu'elles soient fréquentes, ces toxicités sont rarement sévères, moins de 5% étant de grade 3 ou plus. (62)

Les effets indésirables considérés comme très fréquents ($\geq 10\%$) et fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) en fonction de la molécule sont détaillés dans le *Tableau 8*. (54)

Tableau 8 : Principaux effets indésirables du Nivolumab et du Pembrolizumab

	Nivolumab		Pembrolizumab	
	Très fréquents	Fréquents	Très fréquents	Fréquents
Infections		Infection des voies aériennes supérieures		
Affections hématologiques	Neutropénie			Anémie
Affections du système immunitaire		- Réaction liée à la perfusion - Hypersensibilité		Réaction liée à la perfusion
Affections endocriniennes		- Hypothyroïdie - Hyperthyroïdie		- Hypothyroïdie - Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux		- Neuropathie périphérique - Céphalée - Sensation vertigineuse		- Céphalée - Étourdissement - Dysgueusie
Affections vasculaires		Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		- Pneumopathie inflammatoire - Dyspnée - Toux		- Pneumopathie inflammatoire - Dyspnée - Toux
Affections gastro-intestinales	- Diarrhée - Nausée	- Colite - Stomatite - Vomissement - Douleur abdominale - Constipation - Sécheresse buccale	- Diarrhée - Nausée	- Colite - Vomissement - Douleur abdominale - Constipation - Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Rash - Prurit	- Vitiligo - Peau sèche - Érythème - Alopécie	- Rash - Prurit	- Réaction cutanée sévère - Vitiligo - Peau sèche - Érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques		- Douleur musculosquelettique - Arthralgie		- Douleur musculosquelettique - Arthralgie - Myosite - Arthrite - Douleur aux extrémités
Troubles généraux	Fatigue	- Fièvre - Œdème	Fatigue	- Fièvre - Œdème - Asthénie - Syndrome pseudo-grippal - Frissons

B. Toxicité immunologique

Les points de contrôle immunitaires constituent des voies inhibitrices indispensables pour la régulation des réponses immunitaires physiologiques. Le dérèglement de ces points de contrôle participe au mécanisme d'échappement tumoral vis-à-vis du système immunitaire. Les anti-CTLA-4 et anti-PD1, de par leur mécanisme d'action, peuvent donc induire des effets indésirables d'origine immunologique (EII) potentiellement graves. Ces effets indésirables peuvent affecter n'importe quel organe, leur sévérité dépendant du point de contrôle ciblé. (77)

Le Nivolumab et le Pembrolizumab font l'objet d'un Plan de gestion des risques pour mieux caractériser et prévenir ces risques. Dans ce cadre, l'ANSM a mis à disposition des professionnels de santé deux brochures décrivant ces effets indésirables afin d'en améliorer la prise en charge. Les principaux EEI ainsi que leur fréquence d'apparition sous Pembrolizumab et Nivolumab en monothérapie, déterminés d'après les données poolées des essais cliniques, sont listés ci-dessous. (78,79)

i. Pneumopathie inflammatoire

L'incidence des pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique était de 3,4% pour le Nivolumab et 3,6% pour le Pembrolizumab. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 en sévérité mais des cas de grade 3, 4 ou 5 ont également été rapportés.

ii. Colite

Chez les patients traités par Nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 13,1%, majoritairement de grade 1 ou 2, sans survenue de grade 5. Pour les patients sous Pembrolizumab, l'incidence des colites d'origine immunologique était de 1,9%, dont des grades 2, 3 ou 4.

iii. Hépatite

L'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,7% chez les patients traités par Nivolumab. La majorité des cas était de grade 1 ou 2, sans observer de grade 5. L'incidence des hépatites d'origine immunologique chez les patients traités par Pembrolizumab était de 0,6%, dont des grades 2, 3 ou 4.

iv. Néphrite

Avec le Nivolumab, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales étaient de 2,8%. La majorité des cas était de grade 1 ou 2, sans observer de grade 5. L'incidence des néphrites d'origine immunologique était de 0,4% sous Pembrolizumab, dont des grades 2, 3 ou 4.

v. Endocrinopathies

Chez les patients traités par Nivolumab, l'incidence des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) de grade 1, 2 ou 3 était de 9,6%. Des hypophysites, des insuffisances surrénaliennes, un diabète et des acidocétoses diabétiques ont également été rapportés. Les incidences des endocrinopathies chez les patients traités par Pembrolizumab étaient de 9,0% pour les hypothyroïdies, 3,5% pour les hyperthyroïdies et 0,5% pour les hypophysites.

vi. Effets indésirables cutanés

Chez les patients traités par Nivolumab, l'incidence des rashes cutanés était de 26,4% majoritairement de grade 1. Aucun rash de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Chez les patients traités par Pembrolizumab, l'incidence des réactions cutanées sévères était de 1,6%.

Les anticorps anti-PD1 représentent donc une approche thérapeutique nouvelle en oncologie. Leur efficacité, démontrée à travers différentes études cliniques, leur a permis d'avoir une place importante dans la stratégie thérapeutique. En pratique, ils sont recommandés en première ligne dans les mélanomes avancés non mutés BRAF et en deuxième ligne après une thérapie ciblée anti-BRAF et/ou anti-MEK dans les mélanomes mutés. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée comparant les anti-PD1 entre eux et aucun élément ne permet de privilégier le Nivolumab ou le Pembrolizumab dans ces indications. (48) Ce constat nous a conduit à la réalisation d'une étude comparative de ces deux molécules en pratique courante.

PARTIE 3 : Étude comparative du Nivolumab et du Pembrolizumab en pratique courante

L'objectif de cette étude était de comparer les rapports bénéfices risques des anti-PD1 dans le traitement des mélanomes.

1. Matériel et méthode

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique au sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) afin de comparer la réponse au traitement et la tolérance du Nivolumab et du Pembrolizumab chez des patients atteints de mélanomes avancés.

A. Patients

Les patients inclus dans cette étude devaient bénéficier d'un traitement par anti-PD1 en monothérapie pour leur mélanome, ne pas avoir reçu de précédent traitement par anti-PD1 et avoir reçu leur premier cycle d'immunothérapie au moins un an avant l'arrêt du recueil de données pour analyse. Les traitements des patients ont été initiés entre le 15 septembre 2014 et le 19 juin 2017. Le recueil de données a été arrêté pour analyse le 19 juillet 2018. Aucun critère d'exclusion n'a été retenu, les patients ont été inclus indépendamment de leur score OMS, leur statut BRAF, leur stade métastatique ou de leur ligne de traitement.

B. Groupes de traitements

Les patients étaient traités pour leurs mélanomes par l'un des schémas thérapeutiques suivants :

- Soit Nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines
- Soit Pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines

C. Critères d'efficacité et toxicité

Les critères d'efficacité retenus étaient la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse globale au traitement caractérisé par la présence d'une réponse partielle (RP) ou d'une réponse complète (RC).

Les critères retenus pour évaluer la toxicité étaient le pourcentage d'effets indésirables de tous grades, leur délai d'apparition, le pourcentage d'effets indésirables jugés pertinents et le pourcentage d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables.

Les données d'efficacité et de toxicité ont été recherchées dans le Dossier Patient Informatisé (DPI).

D. Analyses statistiques

Les caractéristiques des populations ont été comparées à l'aide de deux tests statistiques : un test de student (t test) pour la comparaison des moyennes et un test du χ^2 (χ^2) pour la comparaison des distributions.

Les courbes de survie (SG et SSP) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Elles ont été comparées entre les deux groupes de traitement à l'aide du test de log-rank stratifié sur le stade OMS. L'analyse des facteurs prédictifs de survie sans progression et de survie globale a été faite par un modèle de Cox.

Une analyse univariée a été réalisée pour sélectionner les variables influençant la survie ($p < 0,25$). Les variables sélectionnées en analyse univariée ont été associées dans un modèle multivarié. Les variables non significatives ont été déléguées au modèle multivarié pour ne conserver que les variables significatives ($p < 0,05$). La question posée étant la comparaison entre Nivolumab et Pembrolizumab, la nature du traitement a été maintenue dans le modèle multivarié quel que soit le degré de signification statistique observé en analyse univariée. Les taux de réponse ont été comparés par le test du χ^2 .

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Prism[®] version 5 pour les tests de student, du χ^2 et de log-rank et à l'aide du logiciel R version 3.3.1 pour le modèle de Cox.

2. Résultats

A. Population et traitements

Au total, 169 patients ont été inclus : 79 traités par Nivolumab et 90 par Pembrolizumab pour leur mélanome.

i. Caractéristiques de la population globale

Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic sont présentées dans le *Tableau 9*.

Tableau 9 : Caractéristiques de la population globale

		Nivolumab	Pembrolizumab
N		79	90
Suivi médian mois (min-max)		11,1 (0,5-37,2)	13,8 (0,3-45,9)
Age (min-max)		66 (29-90)	69 (17-89)
Sexe - N (%)	F	32 (40,5)	37 (41,1)
	H	47 (59,5)	53 (58,9)
OMS - N (%)	0	40 (50,6)	54 (60,0)
	1	24 (30,4)	29 (32,2)
	2	11 (13,9)	6 (6,7)
	3	4 (5,1)	1 (1,1)
Statut BRAF - N (%)	non	45 (57,0)	64 (71,1)
	oui	31 (39,2)	25 (27,8)
	non renseigné	3 (3,8)	1 (1,1)
Type de mélanome - N (%)	cutané	69 (87,3)	74 (82,2)
	muqueux	6 (7,6)	11 (12,2)
	œil	3 (3,8)	5 (5,6)
	sarcome	1 (1,3)	0 (0)
Stade - N (%)	M0M1A	14 (17,7)	18 (20,0)
	M1B	9 (11,4)	13 (14,4)
	M1C	56 (70,9)	59 (65,6)
Nombre de sites métastatiques b-c - N (%)	0	14 (17,7)	18 (20,0)
	1	31 (39,3)	35 (38,9)
	2	18 (22,8)	25 (27,8)
	3	9 (11,4)	5 (5,5)
	4	5 (6,3)	7 (7,8)
	5	2 (2,5)	0 (0)

Métastases cérébrales - N (%)	non	56 (70,9)	63 (70,0)
	oui	23 (29,1)	27 (30,0)
Ligne de traitement anti-PD1 - N (%)	1	37 (46,8)	51 (56,7)
	2	30 (38,0)	31 (34,4)
	3	8 (10,1)	5 (5,6)
	4	2 (2,5)	2 (2,2)
	5	1 (1,3)	0 (0)
	6	1 (1,3)	1 (1,1)

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées et ne présentent pas de différences significatives au risque $\alpha = 0,05$. Le recueil de données a été arrêté pour analyse le 19 juillet 2018 avec un suivi médian de 11,1 mois dans le groupe Nivolumab et 13,8 mois dans le groupe Pembrolizumab. Cinq patients ont été perdus de vue, 1 dans le groupe Nivolumab et 4 dans le groupe Pembrolizumab. Ces 5 patients présentaient tous des mélanomes cutanés.

Au moment de l'analyse, 4 patients (5,1%) étaient encore sous traitement dans le groupe Nivolumab et 8 patients (8,9%) dans le groupe Pembrolizumab. Dans les deux groupes, le principal motif d'arrêt du traitement était une progression de la maladie dans 60% des cas pour le Nivolumab contre 52% pour le Pembrolizumab. Les motifs d'arrêt du traitement sont présentés dans les *Figures 14 et 15* respectivement pour le Nivolumab et le Pembrolizumab.

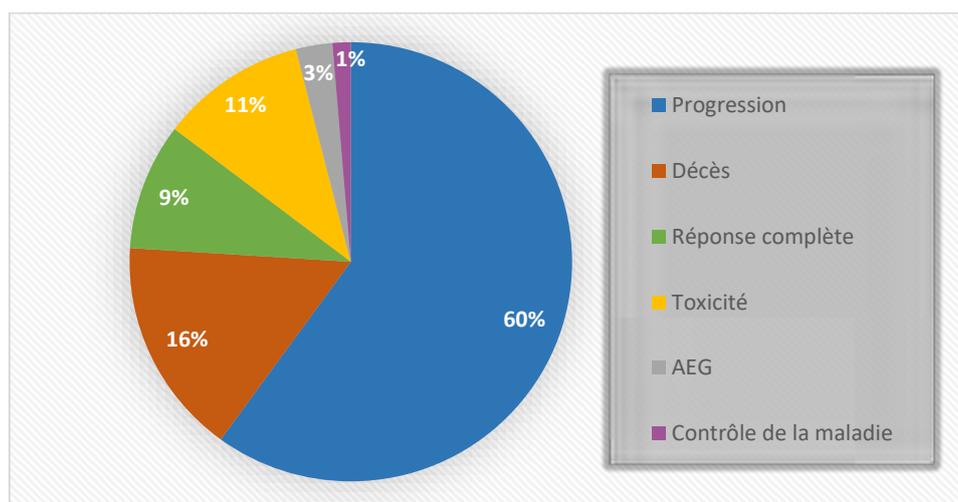


Figure 14 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans la population globale

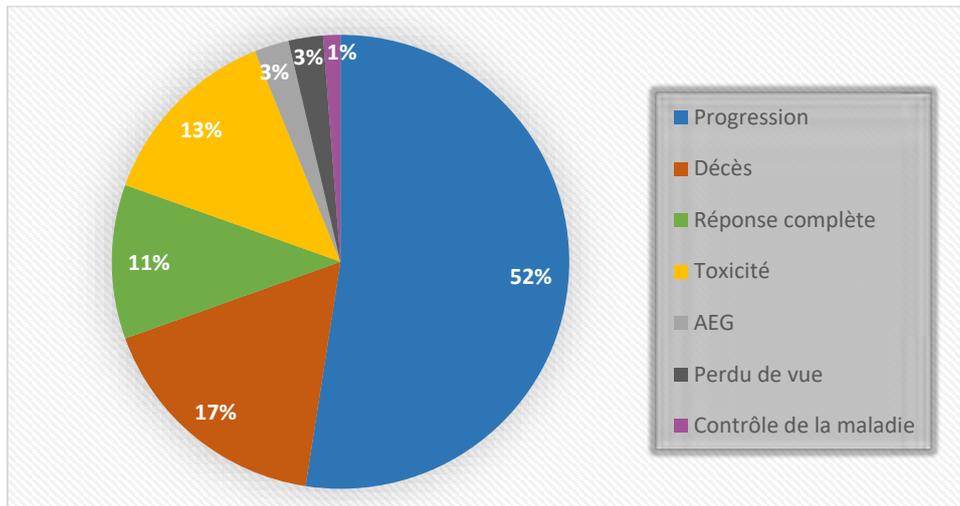


Figure 15 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans la population globale

Les traitements instaurés après progression sous anti-PD1 sont présentés dans la Figure 16.

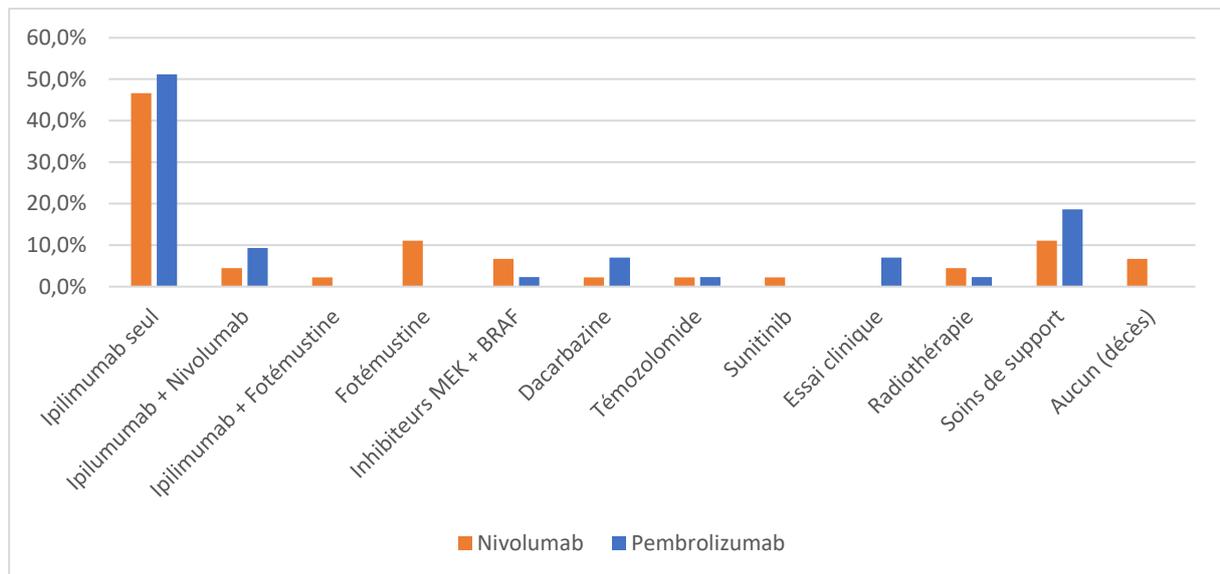


Figure 16 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans la population globale

Les durées médianes de traitement étaient de 3,8 mois (0 à 26 mois) pour le Nivolumab et 3,1 mois (0 à 32,2 mois) pour le Pembrolizumab.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux mélanomes cutanés et non cutanés séparément dans nos deux groupes de traitements.

ii. *Caractéristiques des mélanomes cutanés*

Parmi les patients présentant un mélanome cutané, 69 étaient traités par Nivolumab et 74 par Pembrolizumab.

Les caractéristiques des patients présentant un mélanome cutané sont détaillées dans le *Tableau 10*.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients présentant un mélanome cutané

		Nivolumab	Pembrolizumab
N		69	74
Suivi médian mois (min-max)		11,8 (0,5-35,2)	13,3 (0,3-45,9)
Age (min-max)		66 (29-90)	68 (17-89)
Sexe - N (%)	F	28 (40,6)	24 (32,4)
	H	41 (59,4)	50 (67,6)
OMS - N (%)	0	36 (52,2)	44 (59,5)
	1	21 (30,4)	23 (31,1)
	2	9 (13,0)	6 (8,1)
	3	3 (4,4)	1 (1,3)
Statut BRAF - N (%)	non	36 (52,2)	50 (67,6)
	oui	31 (44,9)	24 (32,4)
	non renseigné	2 (2,9)	0 (0)
Stade - N (%)	M0M1A	13 (18,8)	13 (17,6)
	M1B	9 (13,1)	11 (14,8)
	M1C	47 (68,1)	50 (67,6)
Nombres de sites métastatiques b-c- N (%)	0	13 (18,8)	13 (17,6)
	1	26 (37,7)	27 (36,5)
	2	18 (26,1)	22 (29,7)
	3	7 (10,1)	5 (6,7)
	4	4 (5,8)	7 (9,5)
	5	1 (1,5)	0 (0)
Métastases cérébrales - N (%)	non	48 (69,6)	47 (63,5)
	oui	21 (30,4)	27 (36,5)
Ligne de traitement anti-PD1 - N (%)	1	32 (46,4)	39 (52,7)
	2	26 (37,7)	27 (36,5)
	3	7 (10,2)	5 (6,8)
	4	2 (2,9)	2 (2,7)
	5	1 (1,4)	0 (0)
	6	1 (1,4)	1 (1,3)

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées et ne présentent pas de différences significatives au risque $\alpha = 0,05$. Le recueil de données a été arrêté avec un suivi médian de 11,8 mois dans le groupe Nivolumab et 13,3 mois dans le groupe Pembrolizumab. Cinq patients ont été perdus de vue, 1 dans le groupe Nivolumab et 4 dans le groupe Pembrolizumab.

Au moment de l'analyse, 4 patients (5,8%) étaient encore sous traitement dans le groupe Nivolumab et 8 patients (10,8%) dans le groupe Pembrolizumab. La progression de la maladie était le principal motif d'arrêt du traitement dans les deux groupes avec 57% d'arrêt pour progression sous Nivolumab et 47% sous Pembrolizumab. Les *Figures 17 et 18* présentent les motifs d'arrêt du traitement pour le Nivolumab et le Pembrolizumab respectivement.

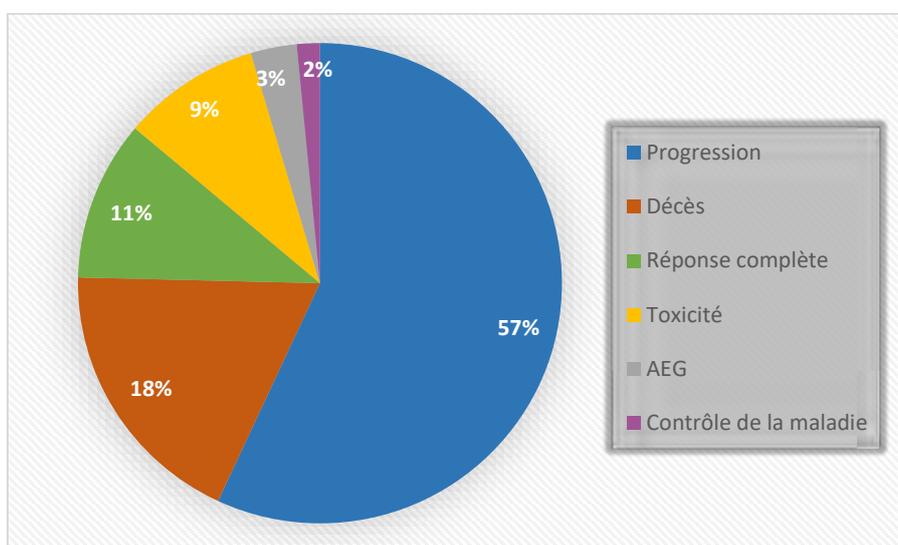


Figure 17 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans les mélanomes cutanés

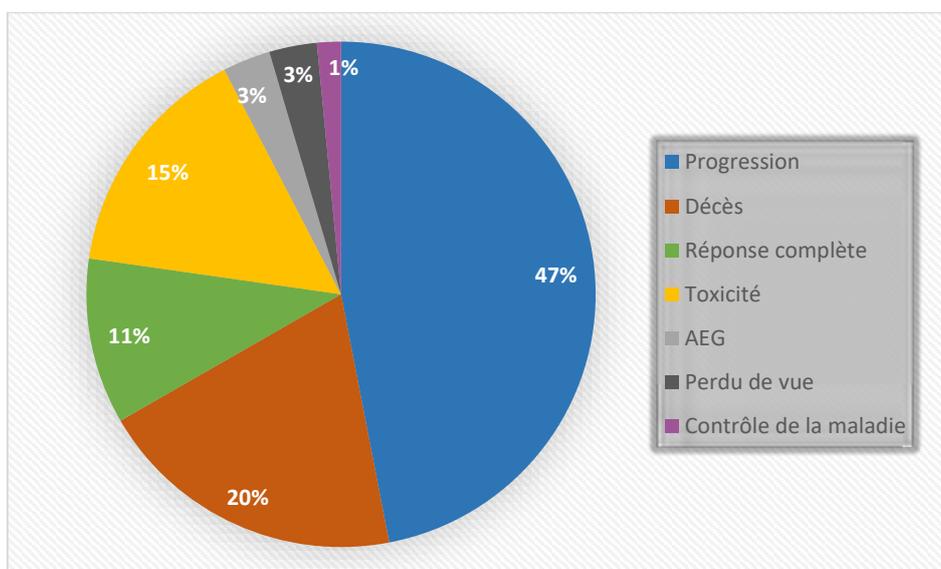


Figure 18 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés

Les traitements instaurés après progression sous anti-PD1 sont présentés dans la Figure

19.

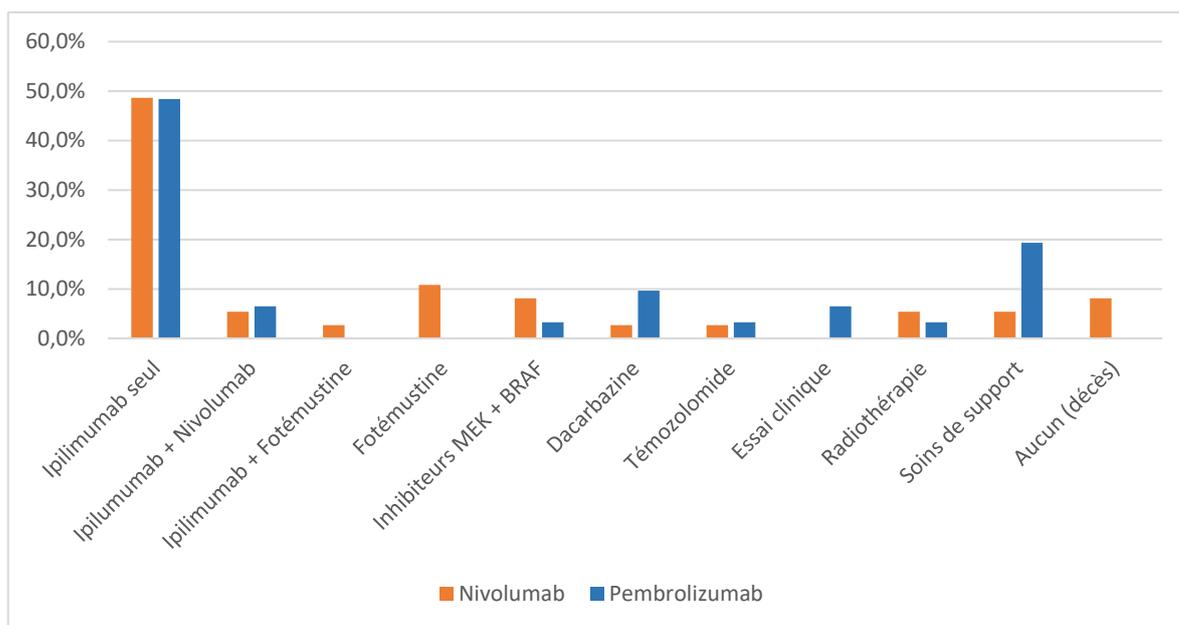


Figure 19 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés

Les durées médianes de traitement étaient de 4,2 mois (0 à 26 mois) pour le Nivolumab et 3,9 mois (0 à 32,2 mois) pour le Pembrolizumab.

iii. Caractéristiques des mélanomes non cutanés

Parmi les patients présentant un mélanome non cutané (muqueux, oculaire ou sarcome), 10 étaient traités par Nivolumab et 16 par Pembrolizumab. Le *Tableau 11* présente les caractéristiques des patients traités pour un mélanome non cutané.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients présentant un mélanome non cutané

		Nivolumab	Pembrolizumab
N		10	16
Suivi médian mois (min-max)		4,8 (1,3-37,2)	17,8 (1,6-29,1)
Age		62 (43-85)	73 (42-84)
Sexe - N (%)	F	4 (40,0)	13 (81,2)
	H	6 (60,0)	3 (18,8)
OMS - N (%)	0	4 (40,0)	10 (62,5)
	1	3 (30,0)	6 (37,5)
	2	2 (20,0)	0 (0)
	3	1 (10,0)	0 (0)

Statut BRAF - N (%)	non	9 (90,0)	14 (87,5)
	oui	0 (0)	1 (6,25)
	non renseigné	1 (10,0)	1 (6,25)
Stade - N (%)	M0M1A	1 (10,0)	5 (31,25)
	M1B	0 (0)	2 (12,5)
	M1C	9 (90,0)	9 (56,25)
Nombre de sites métastatiques b-c - N (%)	0	1 (10,0)	5 (31,3)
	1	5 (50,0)	8 (50,0)
	2	0 (0)	3 (18,7)
	3	2 (20,0)	0 (0)
	4	1 (10,0)	0 (0)
	5	1 (10,0)	0 (0)
Métastases cérébrales - N (%)	non	8 (80,0)	16 (100,0)
	oui	2 (20,0)	0 (0)
Ligne de traitement anti-PD1 - N (%)	1	5 (50,0)	12 (75,0)
	2	4 (40,0)	4 (25,0)
	3	1 (10,0)	0 (0)

Des différences statistiquement significatives étaient présentes entre les deux groupes pour le sexe ($p = 0,0315$) et le score OMS ($p = 0,0198$). Le recueil de données a été arrêté après un suivi médian de 4,8 mois dans le groupe Nivolumab et 17,8 mois dans le groupe Pembrolizumab.

Au moment de l'analyse, tous les patients sous Nivolumab et Pembrolizumab avaient arrêté leur traitement, principalement à cause d'une progression de la maladie. Les motifs d'arrêt du traitement sont présentés dans les *Figures 20 et 21* respectivement pour le Nivolumab et le Pembrolizumab.

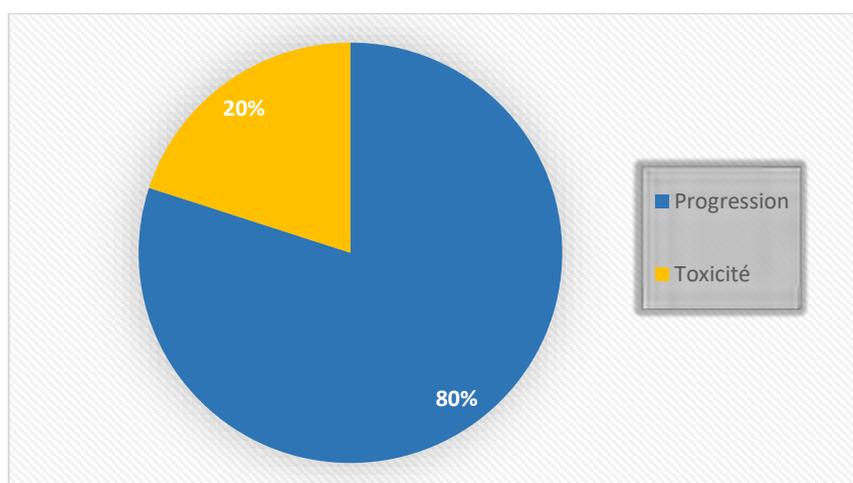


Figure 20 : Motifs d'arrêt du traitement sous Nivolumab dans les mélanomes non cutanés

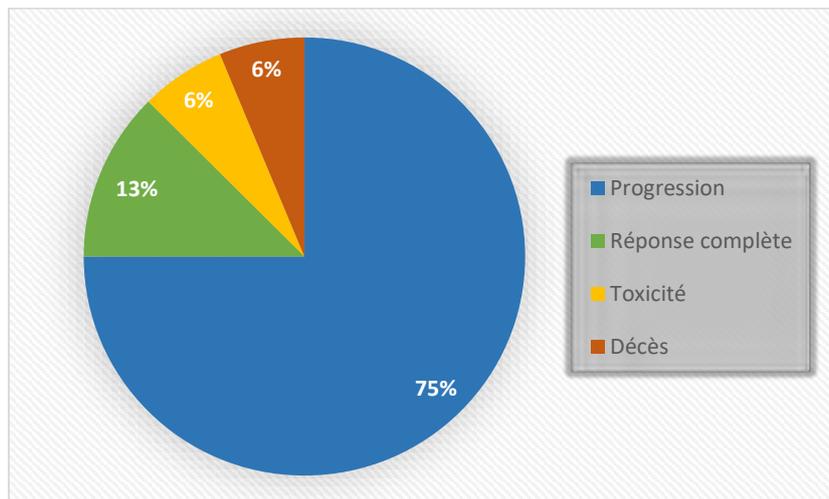


Figure 21 : Motifs d'arrêt du traitement sous Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés

Les traitements instaurés après progression sous anti-PD1 sont présentés dans la Figure 22.

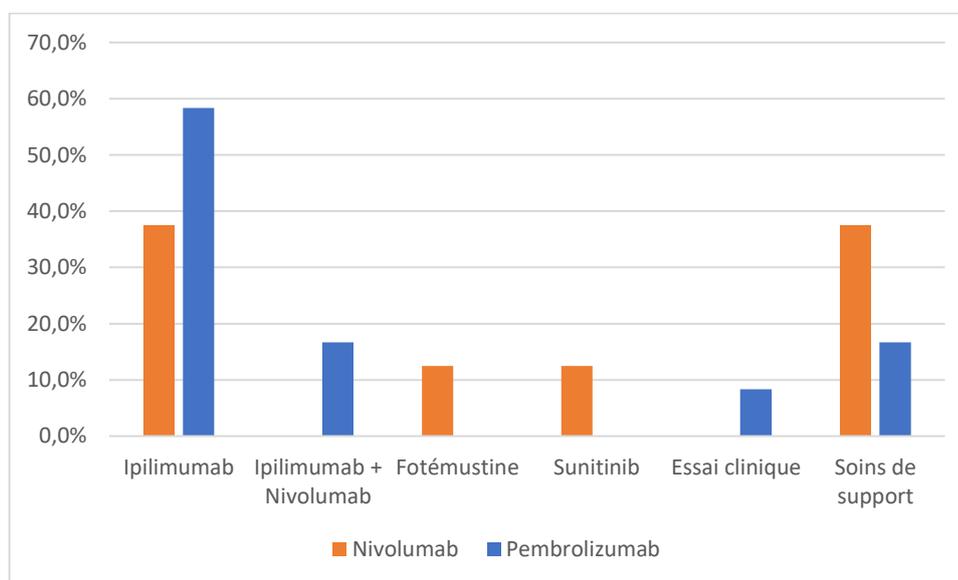


Figure 22 : Traitements après progression sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés

Les durées médianes de traitement étaient de 2,3 mois (0 à 10,7) dans le groupe Nivolumab et 2,9 mois (0,7 à 29,1) dans le groupe Pembrolizumab.

Les données d'efficacité et de toxicité des anti-PD1 ont été comparées séparément pour les mélanomes cutanés et pour les mélanomes non cutanés.

B. Efficacité et toxicité dans les mélanomes cutanés

i. Efficacité

➤ Survie sans progression

La durée médiane de SSP était de 4,8 mois (IC 95% [3,6 ; 7,9]) dans le groupe Nivolumab et de 6,4 mois (IC 95% [3,6 ; 11,3]) dans le groupe Pembrolizumab. Il n'y a pas de différence significative entre les survies sans progression observées dans le groupe Nivolumab en comparaison au groupe Pembrolizumab ($p = 0,3285$). Les courbes de survie sont présentées dans la *Figure 23*.

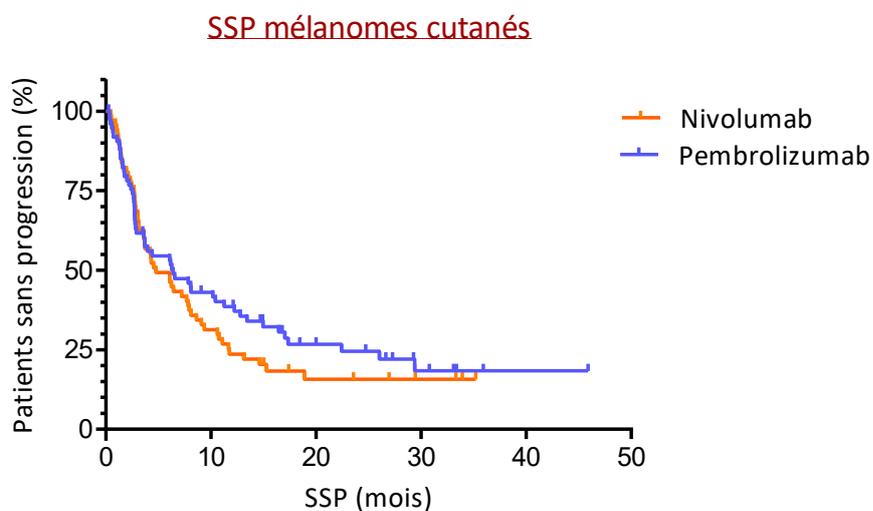


Figure 23 : Courbes de SSP : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés

Suite à ces résultats, nous avons comparé les Hazard Ratio en analyse univariée puis multivariée à l'aide du modèle de Cox.

• Analyse univariée

Le risque de progression de la maladie a été analysé en fonction des variables suivantes :

- Bras de traitement : Nivolumab (0) vs Pembrolizumab (1)
- Âge : < 75 ans (0) vs \geq 75 ans (1)
- Score OMS : < 2 (0) vs \geq 2 (1)
- Indice de Masse Corporelle (IMC) : \leq 25 (0) vs > 25 (1)
- Ligne de traitement : \leq 2 (0) vs > 2 (1)
- Ligne de traitement : = 1 (0) vs > 1 (1)

- Stade métastatique : M0M1A ou M1B (0) vs M1C (1)
- Statut BRAF : non muté (0) vs muté (1)
- Présence de métastases cérébrales : non (0) vs oui (1)

Les Hazard Ratio de chaque variable, leurs intervalles de confiance et les valeurs p sont présentés dans le *Tableau 12*.

Tableau 12 : Analyse univariée de la SSP

<i>Variable explicative</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Bras de traitement</i>	0,829	[0,568 ; 1,209]	0,33
<i>Âge</i>	1,064	[0,691 ; 1,638]	0,78
<i>OMS</i>	2,374	[1,409 ; 3,999]	0,0012
<i>IMC</i>	1,148	[0,788 ; 1,675]	0,47
<i>Ligne de traitement ≤ 2 ou > 2</i>	1,241	[0,730 ; 2,111]	0,43
<i>Ligne de traitement = 1 ou ≥ 1</i>	1,070	[0,734 ; 1,560]	0,73
<i>Stade métastatique</i>	1,286	[0,859 ; 1,927]	0,22
<i>BRAF</i>	1,190	[0,807 ; 1,754]	0,38
<i>Métastases cérébrales</i>	1,279	[0,857 ; 1,910]	0,23

Le score OMS est une variable significative avec un HR = 2,374 (p = 0,0012).

- *Analyse multivariée*

Les données de l'analyse univariée ont permis de déterminer les covariables utilisées en analyse multivariée. Ainsi, nous avons analysé le Pembrolizumab versus Nivolumab en prenant en considération les covariables à la limite de la signification statistique du test univarié. Les résultats de l'analyse intermédiaire sont exposés dans le *Tableau 13*.

Tableau 13 : Analyse multivariée intermédiaire de la SSP

<i>Variable explicative</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Bras de traitement</i>	0,948	[0,636 ; 1,412]	0,7936
<i>OMS</i>	2,386	[1,351 ; 4,213]	0,0027
<i>Stade métastatique</i>	1,049	[0,652 ; 1,688]	0,8433
<i>Métastases cérébrales</i>	1,323	[0,827 ; 2,115]	0,2431

A partir de ces données, la seule variable significative conservée pour le modèle final de l'analyse multivariée est le score OMS (p = 0,0027). Les résultats de l'analyse finale sont présentés dans le *Tableau 14*.

Tableau 14 : Analyse multivariée finale de la SSP

Variable explicative	HR	IC 95%	p
Bras de traitement	0,963	[0,646 ; 1,436]	0,8536
OMS	2,333	[1,343 ; 4,054]	0,0027

D’après ces résultats, il n’y a pas de différence significative de SSP entre le Nivolumab et le Pembrolizumab. La seule variable significative est le score OMS avec un HR de 2,333 ($p = 0,0027$).

➤ Survie globale

La durée médiane de SG était de 12,8 mois (IC 95% [8,7 ; 20,9]) pour le Nivolumab et 18,2 mois (IC 95% [9,2 ; 30,0]) pour le Pembrolizumab. Il n’y a pas de différence significative entre les survies globales observées dans le groupe Nivolumab en comparaison au groupe Pembrolizumab ($p = 0,2394$). Les courbes de survie sont présentées dans la *Figure 24*.

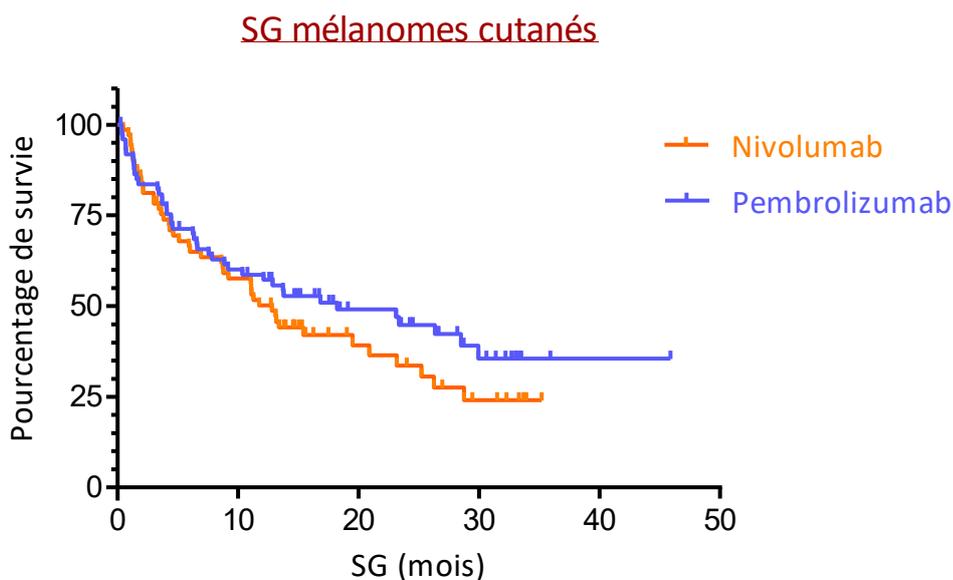


Figure 24 : Courbes de SG : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés

De même que pour la SSP, les Hazard Ratio ont été comparés en analyse univariée puis multivariée à l’aide du modèle de Cox.

- *Analyse univariée*

Le risque de décès a été analysé en fonction des mêmes variables que pour la SSP :

- Bras de traitement : Nivolumab (0) vs Pembrolizumab (1)

- Âge : < 75 ans (0) vs ≥ 75 ans (1)
- Score OMS : < 2 (0) vs ≥ 2 (1)
- Indice de Masse Corporelle (IMC) : ≤ 25 (0) vs > 25 (1)
- Ligne de traitement : ≤ 2 (0) vs > 2 (1)
- Ligne de traitement : = 1 (0) vs > 1 (1)
- Stade métastatique : M0M1A ou M1B (0) vs M1C (1)
- Statut BRAF : non muté (0) vs muté (1)
- Présence de métastases cérébrales : non (0) vs oui (1)

Les Hazard Ratio, les intervalles de confiance et les valeurs p de chaque variable sont détaillés dans le *Tableau 15*.

Tableau 15 : Analyse univariée de la SG

Variable explicative	HR	IC 95%	p
Bras de traitement	0,776	[0,507 ; 1,187]	0,24
Âge	1,0724	[0,655 ; 1,755]	0,78
OMS	2,994	[1,726 ; 5,192]	9,50E-05
IMC	1,1038	[0,722 ; 1,687]	0,65
Ligne de traitement ≤ 2 ou > 2	1,573	[0,913 ; 2,711]	0,1
Ligne de traitement = 1 ou > 1	1,469	[0,957 ; 2,256]	0,079
Stade métastatique	1,905	[1,171 ; 3,097]	0,0094
BRAF	1,205	[0,780 ; 1,862]	0,4
Métastases cérébrales	1,640	[1,056 ; 2,547]	0,027

L'OMS est une variable significative avec un HR = 2,994 (p = 0,000095).

- *Analyse multivariée*

Comme pour la SSP, les SG ont été analysées pour le Pembrolizumab versus Nivolumab en prenant en considération les covariables à la limite de la signification statistique du test univarié. Les résultats du modèle intermédiaire de l'analyse multivariée sont exposés dans le *Tableau 16*.

Tableau 16 : Analyse multivariée intermédiaire de la SG

Variable explicative	HR	IC 95%	p
Bras de traitement	0,860	[0,554 ; 1,335]	0,5019
OMS	2,653	[1,476 ; 4,768]	0,0011
Ligne de traitement = 1 ou > 1	1,191	[0,761 ; 1,864]	0,4432
Stade métastatique	1,390	[0,784 ; 2,464]	0,2597
Métastases cérébrales	1,420	[0,856 ; 2,355]	0,1743

A partir de ces données, les deux variables significatives conservées pour le modèle final de l'analyse multivariée étaient le score OMS ($p = 0,0027$) et la présence de métastases cérébrales ($p = 0,1743$). Les résultats de l'analyse finale sont présentés dans le *Tableau 17*.

Tableau 17 : Analyse multivariée finale de la SG

Variable explicative	HR	IC 95%	p
Bras de traitement	0,853	[0,552 ; 1,318]	0,473
OMS	2,950	[1,682 ; 5,174]	0,00016
Métastases cérébrales	1,712	[1,099 ; 2,668]	0,01747

D'après ces résultats, il n'y a pas de différence significative de survie globale entre les groupes Nivolumab et Pembrolizumab même en prenant en considération les covariables confondantes. Les deux covariables significatives sont le score OMS avec un HR de 2,950 ($p = 0,00016$) et la présence de métastases cérébrales avec un HR de 1,712 ($p = 0,01747$).

➤ Taux de réponse objective

Les meilleurs taux de RO étaient de 40,5% dans le groupe Nivolumab et 37,9% dans le groupe Pembrolizumab.

Les meilleurs taux de RO des patients sont présentés dans le *Tableau 18*.

Tableau 18 : Meilleurs taux de réponse sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés

Meilleur taux de réponse (%)	Nivolumab (n = 69)	Pembrolizumab (n = 74)
Réponse complète	11 (15,9)	13 (17,6)
Réponse partielle	17 (24,6)	15 (20,3)
Maladie stable	8 (11,6)	15 (20,3)
Réponse dissociée	1 (1,5)	2 (2,7)
Pseudo-progression	3 (4,3)	2 (2,7)
Progression	27 (39,1)	26 (35,1)
Décès	1 (1,5)	0 (0)
Donnée censurée	1 (1,5)	0 (0)
Perdu de vue	0 (0)	1 (1,3)

Il n'y a pas de différence significative entre les meilleurs taux de réponse des deux groupes de traitement ($\chi^2 = 2,311$, $p = 0,6788$).

ii. Toxicité

➤ Effets indésirables de tous grades

Dans le groupe Nivolumab, 68,1% des patients ont présenté au moins un effet indésirable quel que soit son grade contre 60,8% dans le groupe Pembrolizumab. Le nombre d'effets indésirables survenus par patient est présenté dans le *Tableau 19*.

Tableau 19 : Nombre d'effets indésirables par patient dans les mélanomes cutanés

Nombre d'effets indésirables	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
0	22 (31,9)	29 (39,2)
1	15 (21,7)	17 (23,0)
2	13 (18,8)	9 (12,2)
3	4 (5,8)	11 (14,9)
4	6 (8,7)	5 (6,8)
5	3 (4,4)	1 (1,3)
6	2 (2,9)	0 (0)
7	3 (4,4)	1 (1,3)
8	1 (1,4)	0 (0)
9	0 (0)	1 (1,3)

Le *Tableau 20* résume les effets indésirables les plus fréquemment observés dans chaque groupe.

Tableau 20 : Principales toxicités sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés

Toxicités	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
Asthénie	20 (29,0)	16 (21,6)
Affections cutanées	20 (29,0)	19 (25,7)
- Erythème	6 (8,7)	5 (6,8)
- Prurit	5 (7,2)	7 (9,5)
Affections digestives	18 (26,1)	12 (16,2)
- Diarrhée	13 (18,8)	8 (10,8)
Affections endocriniennes	14 (20,3)	13 (17,6)
- Hyperthyroïdie	5 (7,2)	3 (4,1)
- Hypothyroïdie	4 (5,8)	6 (8,1)
Affections respiratoires	8 (11,6)	10 (13,5)
- Dyspnée	2 (2,9)	4 (5,4)
- Toux	5 (7,2)	2 (2,7)
- Pneumopathie	0 (0)	4 (5,4)

Le tableau récapitulatif de tous les effets indésirables survenus sous Nivolumab et Pembrolizumab est présenté en *Annexe 8*.

➤ Délai d'apparition de la toxicité

Les médianes de survenue des effets indésirables de tous grades étaient de 1,9 mois (0,1-22,0) dans le groupe Nivolumab et 2,8 mois (0,1-21,2) dans le groupe Pembrolizumab. Les médianes des délais d'apparition des principales toxicités sont présentées dans le *Tableau 21*.

Tableau 21 : Médianes de délais d'apparition des principales toxicités sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés

	Médianes en mois	
	Nivolumab	Pembrolizumab
Asthénie	2,2 (0,1-10,0)	1,4 (0,1-16,1)
Toxicité cutanée	2,4 (0,1-10,8)	2,4 (0,7-13,3)
Toxicité digestive	3,0 (0,1-10,3)	0,8 (0,7-16,1)
Toxicité endocrinienne	2,8 (0,6-17,4)	2,8 (0,8-7,3)
Toxicité respiratoire	2,4 (0,9-22,0)	4,9 (0,8-13,0)

Les cinétiques d'apparition des effets indésirables de tous grades et des principales toxicités sont présentées dans les *Figures 25, 26, 27, 28, 29 et 30*.

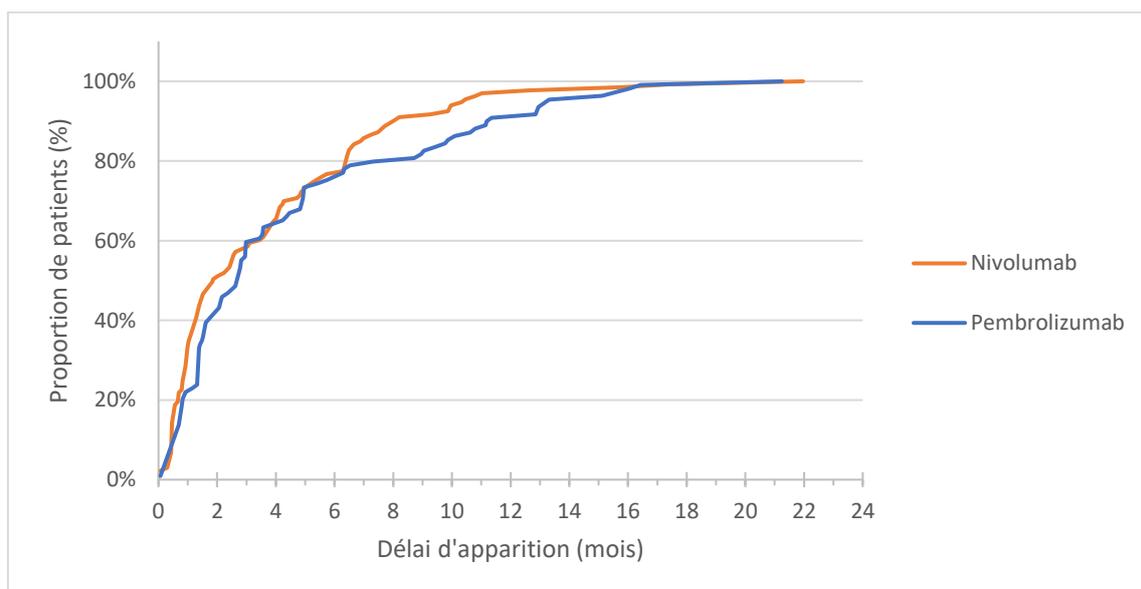


Figure 25 : Cinétique d'apparition des toxicités de tous grades dans les mélanomes cutanés

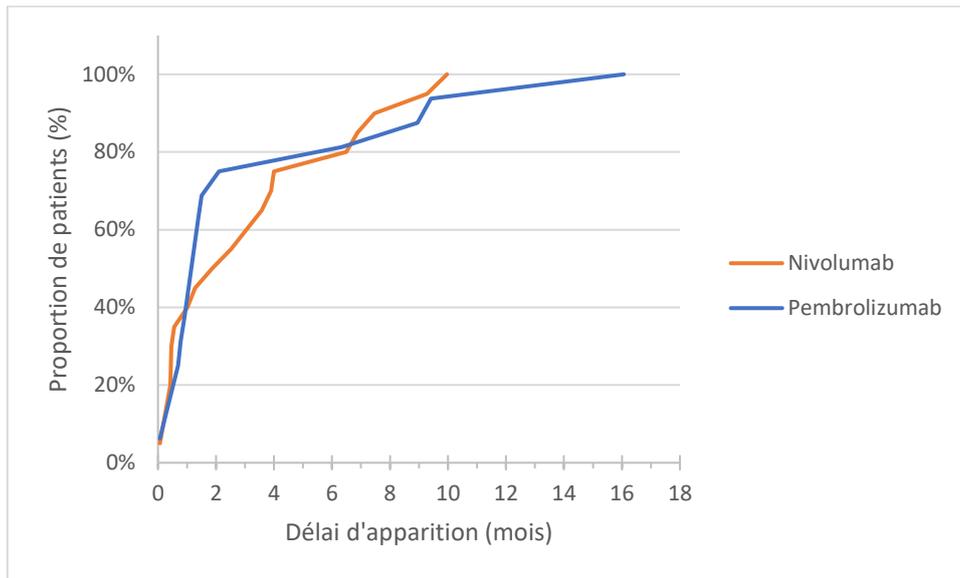


Figure 26 : Cinétique d'apparition d'une asthénie dans les mélanomes cutanés

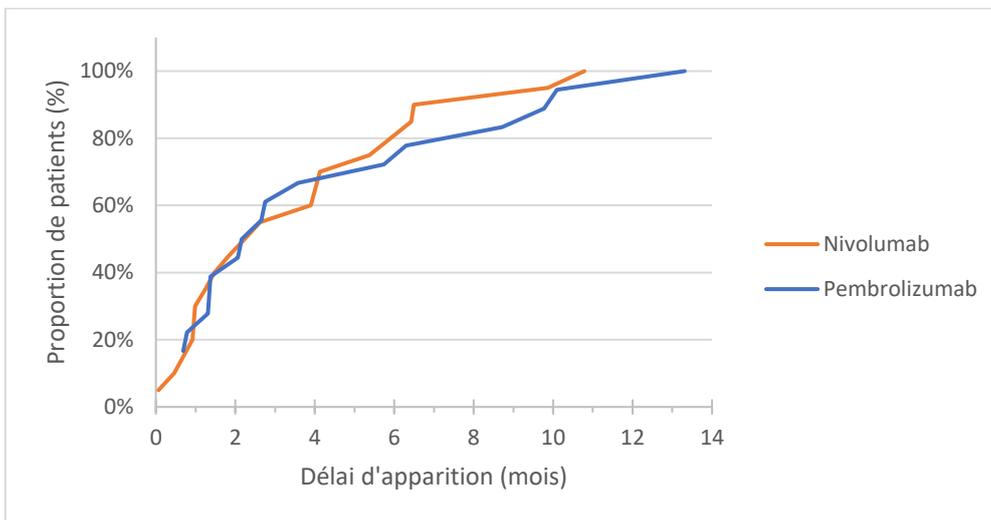


Figure 27 : Cinétique d'apparition des toxicités cutanées dans les mélanomes cutanés

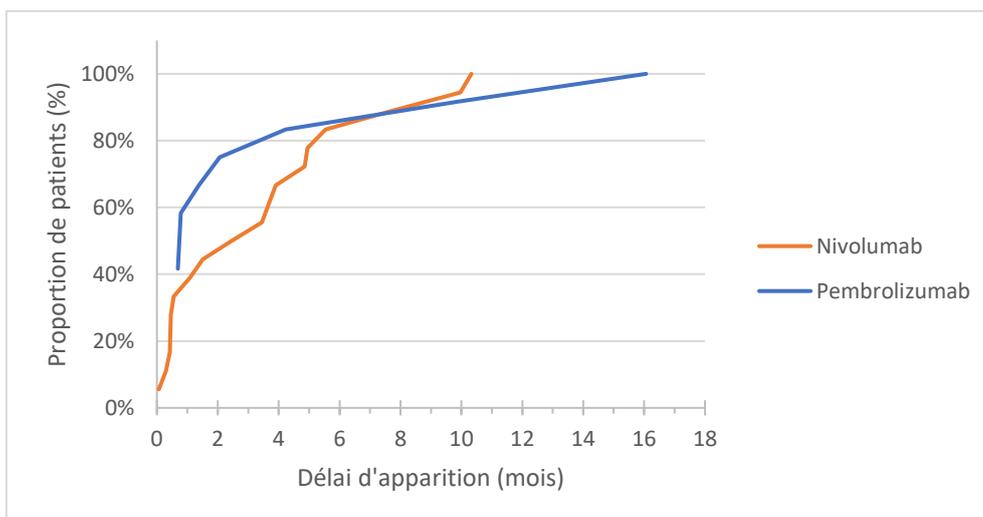


Figure 28 : Cinétique d'apparition des toxicités digestives dans les mélanomes cutanés

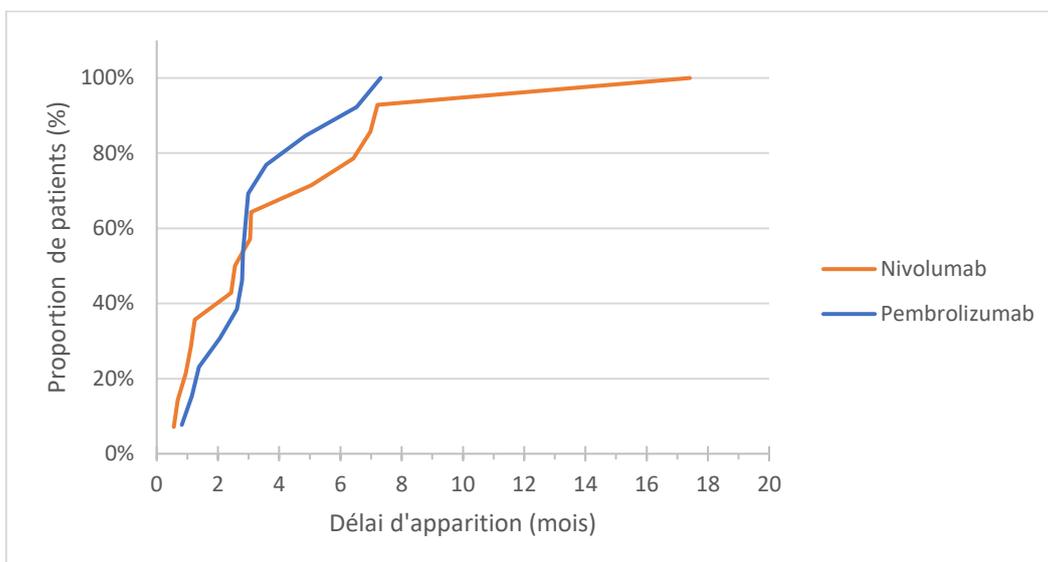


Figure 29 : Cinétique d'apparition des toxicités endocriniennes dans les mélanomes cutanés

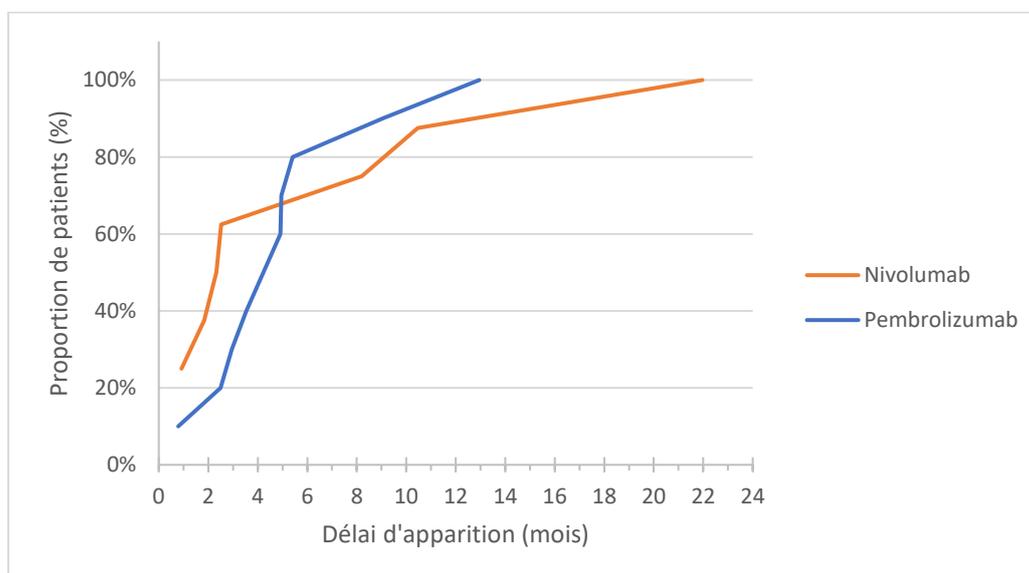


Figure 30 : Cinétique d'apparition des toxicités respiratoires dans les mélanomes cutanés

➤ Effets indésirables cliniquement pertinents

Les effets indésirables jugés pertinents étaient ceux ayant nécessité une modification du traitement, un arrêt de traitement ou une hospitalisation du patient. Huit patients (11,6%) sous Nivolumab et 11 patients (14,9%) sous Pembrolizumab ont présenté des effets indésirables cliniquement pertinents. Parmi ces 11 patients, 2 ont présenté plusieurs toxicités jugées pertinentes. Ces toxicités sont répertoriées dans le *Tableau 22*.

Tableau 22 : Nombre d'effets indésirables cliniquement pertinents sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés

Toxicité	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
Insuffisance rénale	2 (2,9)	3 (4,1)
Pneumopathie	2 (2,9)	4 (5,4)
Diabète	0 (0)	2 (2,7)
Diarrhée grade 2	1 (1,4)	0 (0)
Diarrhée grade 4	1 (1,4)	0 (0)
Colite grade 2	0 (0)	1 (1,4)
Arthralgie	1 (1,4)	0 (0)
Cytolyse hépatique	1 (1,4)	0 (0)
Acutisation de l'encéphalite radique	0 (0)	1 (1,4)
Oedèmes	0 (0)	1 (1,4)
Thrombopénie	0 (0)	1 (1,4)

Au total, 6 patients (9,2%) dans le groupe Nivolumab et 10 patients (15,2%) dans le groupe Pembrolizumab ont arrêté leur traitement suite à une toxicité.

C. Efficacité et toxicité dans les mélanomes non cutanés

i. Efficacité

➤ Survie sans progression

La durée médiane de SSP était de 2,8 mois (IC 95% [0,9 ; 6,1]) dans le groupe Nivolumab et 3,5 mois (IC 95% [2,7 ; 5,8]) dans le groupe Pembrolizumab. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les SSP des deux groupes ($p = 0,4447$). Les courbes de survie sont présentées dans la *Figure 31*.

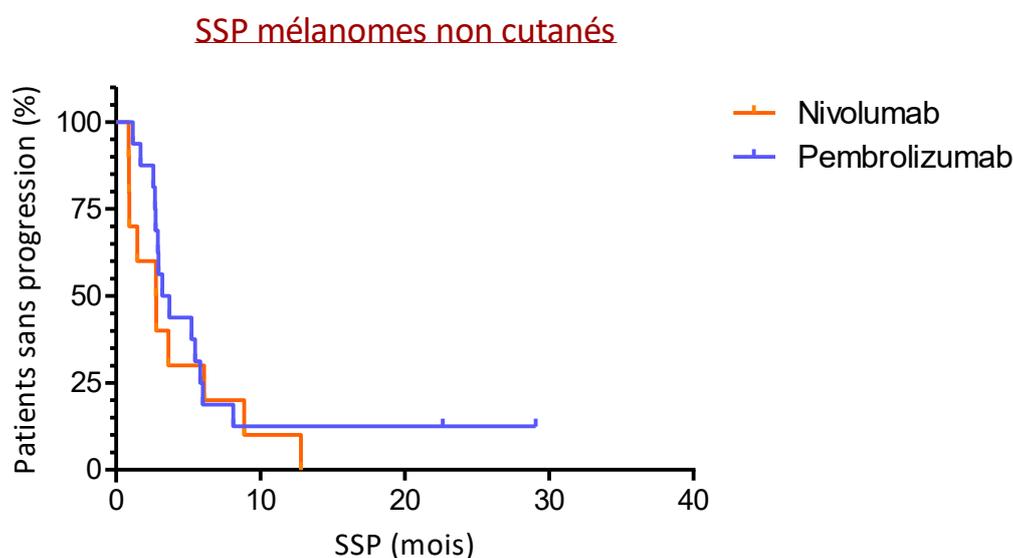


Figure 31 : Courbes de SSP : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés

➤ Survie globale

La durée médiane de SG était de 4,9 mois (IC 95% [1,9 ; 11,7]) pour le Nivolumab et 18,7 mois (IC 95% [10,2 ; non atteinte]) pour le Pembrolizumab. La différence de survie globale entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (p = 0,0807). Les courbes de survie sont présentées dans la *Figure 32*.

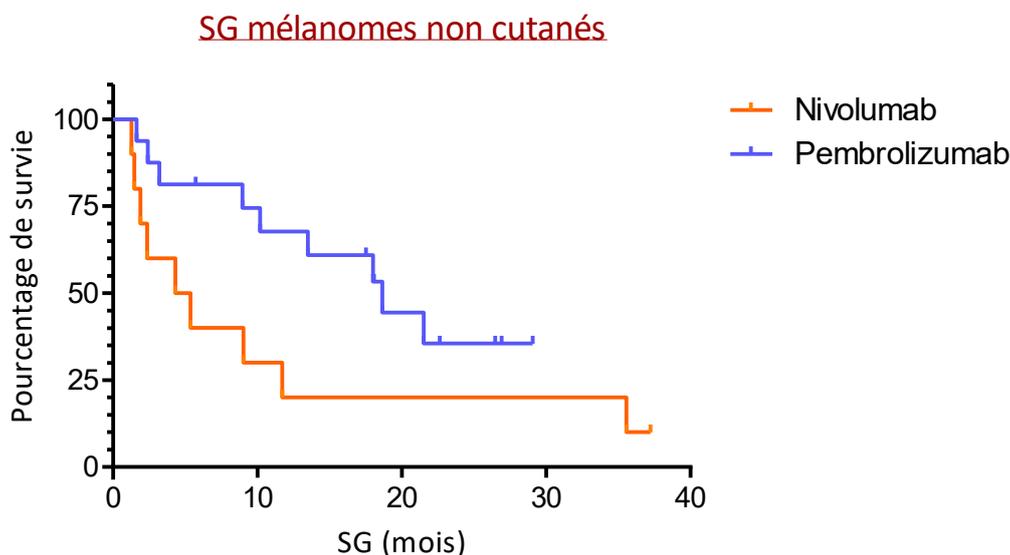


Figure 32 : Courbes de SG : Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés

➤ Taux de réponse objective

Les meilleurs taux de RO étaient de 10% dans le groupe Nivolumab et de 18,8% dans le groupe Pembrolizumab. Les meilleurs taux de réponse des patients sont détaillés dans le *Tableau 23*.

Tableau 23 : Meilleurs taux de réponse sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés

Meilleurs taux de réponse (%)	Nivolumab (n = 10)	Pembrolizumab (n = 16)
Réponse complète	0 (0)	3 (18,8)
Réponse partielle	1 (10,0)	0 (0)
Maladie stable	2 (20,0)	3 (18,8)
Progression	7 (70,0)	10 (62,4)

Il n'y a pas de différence significative entre les meilleurs taux de RO des deux groupes de traitement ($\chi^2 = 0,3642$, p = 0,8335).

ii. Toxicité

➤ Effets indésirables de tous grades

Dans le groupe Nivolumab, 60,0% des patients ont présenté au moins un effet indésirable quel que soit son grade contre 56,2% des patients dans le groupe Pembrolizumab. Le nombre d'effets indésirables survenus par patient est présenté dans le *Tableau 24*.

Tableau 24 : Nombre d'effets indésirables par patient dans les mélanomes non cutanés

Nombre d'effets indésirables	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
0	4 (40,0)	7 (43,75)
1	0 (0)	4 (25,0)
2	3 (30,0)	1 (6,25)
3	0 (0)	1 (6,25)
4	0 (0)	1 (6,25)
6	2 (20,0)	0 (0)
7	1 (10,0)	2 (12,5)

Le *Tableau 25* résume les effets indésirables les plus fréquemment observés dans chaque groupe.

Tableau 25 : Principales toxicités sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés

Toxicités	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
Asthénie	2 (20,0)	3 (18,8)
Affections cutanées	5 (50,0)	8 (50,0)
- Sécheresse cutanée	1 (10,0)	4 (25,0)
- Erythème	0 (0)	2 (12,5)
- Prurit	1 (10,0)	1 (6,3)
Affections digestives	3 (30,0)	6 (37,5)
- Diarrhée	2 (20,0)	3 (18,8)
Affections endocriniennes	1 (10,0)	3 (18,8)
- Hyperthyroïdie	1 (10,0)	2 (12,5)
- Hypothyroïdie	0 (0)	0 (0)
Affections respiratoires	4 (40,0)	1 (6,3)
- Dyspnée	1 (10,0)	1 (6,3)
- Toux	2 (20,0)	0 (0)
- Pneumopathie	1 (10,0)	0 (0)

Le tableau récapitulatif de tous les effets indésirables survenus sous Nivolumab et Pembrolizumab dans les mélanomes non cutanés est présenté en *Annexe 9*.

➤ Délai d'apparition de la toxicité

Les médianes de survenue des effets indésirables de tous grades étaient de 2,2 mois (0,4-11,5) dans le groupe Nivolumab et 2,7 mois (0,7-18,2) dans le groupe Pembrolizumab. Les médianes des délais d'apparition des principales toxicités sont présentées dans le *Tableau 26*.

Tableau 26 : Médianes de délais d'apparition des principales toxicités sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés

	Médianes en mois	
	Nivolumab	Pembrolizumab
Asthénie	4,2 (1,4-7,0)	2,0 (0,7-3,7)
Toxicité cutanée	5,6 (0,5-74)	3,6 (1,4-8,5)
Toxicité digestive	2,1 (0,5-7,0)	2,4 (0,8-3,7)
Toxicité endocrinienne	0,4	1,4 (0,7-2,9)
Toxicité respiratoire	1,7 (0,5-2,7)	1,4

Les cinétiques d'apparition des effets indésirables de tous grades sont présentés dans la *Figure 33*.

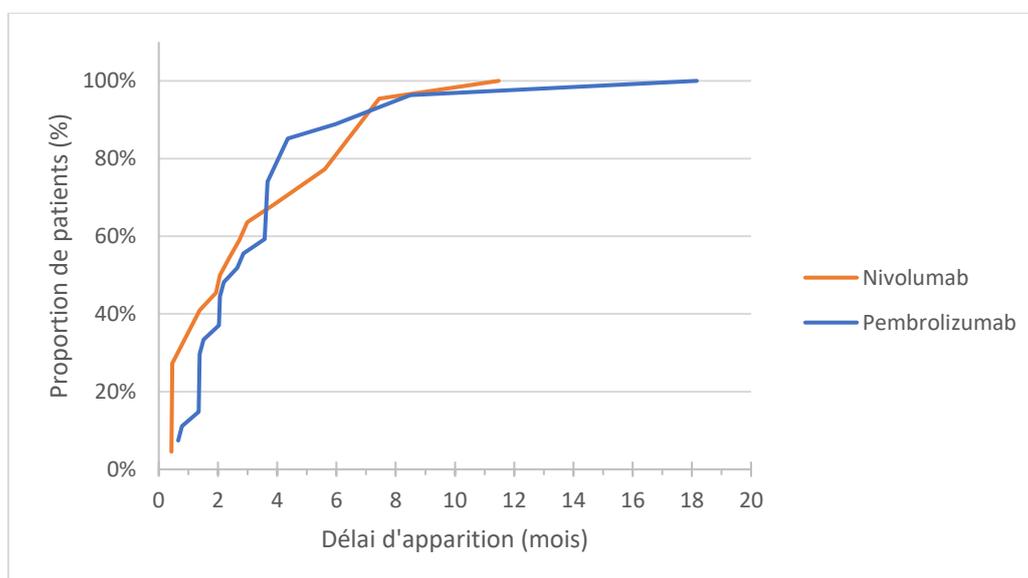


Figure 33 : Cinétique d'apparition des toxicités de tous grades dans les mélanomes non cutanés

Les cinétiques d'apparition des principales toxicités ne sont pas détaillées par manque d'effectifs dans la population des mélanomes non cutanés.

➤ Effets indésirables cliniquement pertinents

Deux patients (20,0%) sous Nivolumab et un patient (6,3%) sous Pembrolizumab ont présenté des effets indésirables cliniquement pertinents. Parmi ces 3 patients, un a présenté deux toxicités jugées pertinentes. Ces toxicités sont répertoriées dans le *Tableau 27*.

Tableau 27 : Nombre d'effets indésirables cliniquement pertinents sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés

Toxicité	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
<i>Pneumopathie</i>	1 (10,0)	0 (0)
<i>Agranulocytose</i>	0 (0)	1 (6,3)
<i>Colite grade 3</i>	1 (10,0)	0 (0)
<i>Cytolyse hépatique</i>	1 (10,0)	0 (0)

Au total, 2 patients (20,0%) dans le groupe Nivolumab et 1 patient (6,3%) dans le groupe Pembrolizumab ont arrêté leur traitement suite à une toxicité.

3. Discussion

A. Interprétation des résultats au regard de la littérature

Nous avons pu observer quelques différences en termes de population traitée en pratique courante par rapport aux essais cliniques. En pratique courante, un score OMS de 2 ou plus et la présence de métastases cérébrales n'étaient pas des critères d'exclusion contrairement aux essais cliniques comparatifs à une chimiothérapie ou à l'Ipilimumab. En outre, notre population comportait une proportion non négligeable de patients lourdement pré-traités (16% et 11% de patients traités respectivement par Nivolumab et Pembrolizumab en 3^{ème} ligne et plus).

Par ailleurs, les comorbidités des patients (notamment la présence d'une maladie auto-immune ou d'une autre tumeur) n'étaient pas systématiquement relevées dans notre recueil de données et ces caractéristiques n'ont pas été prises en compte ni comparées entre les deux groupes de traitement. Ces comorbidités représentaient également des critères d'exclusion des études cliniques menées versus chimiothérapie ou Ipilimumab.

Ces différences de populations traitées peuvent expliquer pourquoi les durées de survies sans progression et survies globales observées dans notre étude semblent inférieures à celles relevées dans les essais cliniques tout en restant dans des valeurs comparables. Ainsi, les durées médianes de SSP étaient de 5,1 mois dans l'essai CheckMate 066 (66), 6,9 mois dans l'essai CheckMate 067 (68) et 4,8 mois dans notre étude pour le Nivolumab et de 3,7 mois dans l'essai Keynote 002 (70), 4,1 mois dans l'essai Keynote 006 (72) et 6,4 mois dans notre étude pour le Pembrolizumab. En ce qui concerne la SG du Nivolumab, la durée médiane était non atteinte après un suivi de 16,4 mois dans l'essai CheckMate066 (66), de 37,6 mois

dans l'essai CheckMate 067 (69) et de 12,8 mois dans notre étude. Les durées médianes de SG du Pembrolizumab étaient quant à elles de 13,4 mois dans l'essai Keynote 002 (71), non atteinte après un suivi médian de 22,9 mois dans l'essai Keynote 006 (73) et de 18,2 mois dans notre étude. Les taux de réponses objectives observées en revanche sont semblables à ceux des essais cliniques, même si les critères d'évaluation de la réponse peuvent différer entre les études. Ainsi, ils étaient pour le Nivolumab de 40%, 31,7%, 43,7% et 40,5% respectivement dans les essais CheckMate 066 (66), CheckMate 037 (67), CheckMate 067 (68) et dans notre étude. Pour le Pembrolizumab, les taux de RO étaient de 21%, 32,9% et 37,9% respectivement dans les essais Keynote 002 (70), Keynote 006 (72) et dans notre étude.

Par ailleurs, les proportions de patients ayant présenté au moins un effet indésirable de tous grades sont inférieures dans notre étude par rapport aux essais cliniques. Cette différence pourrait s'expliquer par notre méthode de recueil de données rétrospectif sur le DPI ne permettant pas un recueil exhaustif de toutes les toxicités survenues durant les intercures. Néanmoins, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont identiques à ceux retrouvés à travers les différentes études. Le délai d'apparition de la toxicité est très variable selon les effets indésirables et les patients pouvant aller de quelques jours jusqu'à 22 mois après le début du traitement. En outre, les données de toxicités issues du DPI ne renseignaient pas systématiquement les grades des différentes toxicités. Ainsi, nous avons évalué les effets indésirables jugés cliniquement pertinents sans notion de grade ce qui rend difficile l'interprétation de nos résultats au regard de la littérature.

B. Comparaison Nivolumab vs Pembrolizumab

i. Population et traitements

Nos résultats ont montré que les caractéristiques de nos populations de mélanomes cutanés étaient comparables dans le groupe Nivolumab et dans le groupe Pembrolizumab. Ceci pourrait s'expliquer par l'absence de critères objectifs orientant le choix du traitement vers l'une ou l'autre des molécules.

En ce qui concerne les mélanomes non cutanés, l'analyse statistique a mis en évidence des différences significatives entre les scores OMS et la proportion d'hommes et de femmes dans les deux groupes de traitement. Les faibles effectifs de patients présentant un mélanome non cutané, les différences entre les deux groupes de traitement et l'exclusion de cette

population dans les études cliniques rendent difficile l'interprétation des résultats au sein de cette catégorie de mélanomes.

ii. Efficacité et toxicité dans les mélanomes cutanés

Notre analyse n'a pas montré de différence significative des SSP du Nivolumab et du Pembrolizumab, même en prenant en considération les covariables confondantes, notamment le score OMS qui augmente d'un facteur 2,3 le risque de progression de la maladie. Les courbes de survie sont similaires entre les deux molécules.

En ce qui concerne la SG, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement en tenant compte des covariables confondantes, notamment le score OMS et la présence de métastases cérébrales. Ces critères exposent à un risque de décès 3 fois plus élevé et 1,7 fois plus élevé respectivement.

En termes de réponse au traitement, notre étude n'a pas révélé de différence entre le Nivolumab et le Pembrolizumab.

Ainsi, dans la sous-population des mélanomes cutanés, nos résultats n'ont montré aucune différence significative en termes d'efficacité entre le Nivolumab et le Pembrolizumab selon les trois critères étudiés.

La tolérance est comparable entre les deux molécules, avec des profils d'effets indésirables tous grades ainsi que leurs cinétiques d'apparition qui sont similaires.

Le profil d'effets indésirables cliniquement pertinents est également similaire pour les deux anti-PD1 étudiés.

iii. Efficacité et toxicité dans les mélanomes non cutanés

Chez les patients présentant un mélanome non cutané, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les SSP des deux anti-PD1 étudiés.

Il en est de même pour la SG, bien que les courbes de survie semblent se séparer et ne se croisent pas au profit du Pembrolizumab.

De même, nos résultats n'ont pas retrouvé de différence significative entre les meilleurs taux de réponse des deux groupes de traitements.

Ainsi, dans la sous-population des mélanomes non cutanés, notre étude n'a montré aucune différence significative en termes d'efficacité entre le Nivolumab et le Pembrolizumab selon les trois critères étudiés. Cependant, ces résultats sont difficiles à interpréter en raison du faible nombre de patients et des différences de populations pour le score OMS et la proportion d'hommes et de femmes. Le groupe du Pembrolizumab ne retrouvait aucun patient d'OMS 2 ou 3 et comptait une proportion de femmes nettement supérieure par rapport au Nivolumab. Ces deux critères pourraient constituer un biais et fausser l'interprétation de nos résultats.

En ce qui concerne la toxicité, la proportion d'effets indésirables de tous grades est légèrement inférieure dans la sous-population des mélanomes non cutanés par rapport aux mélanomes cutanés. Le faible effectif ainsi que notre méthode de recueil de données sur le DPI pourraient minimiser les toxicités survenues. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les mêmes que ceux retrouvés dans le sous-groupe des mélanomes cutanés et dans les essais cliniques.

De même que pour les mélanomes cutanés, le délai d'apparition de la toxicité est très variable selon les effets indésirables et peut s'échelonner de quelques jours à 18 mois après le début du traitement. Nos résultats n'ont pas montré de différence entre les deux molécules dans les cinétiques d'apparition des effets indésirables de tous grades. Cependant, les cinétiques spécifiques des toxicités les plus fréquentes n'ont pas pu être étudiées.

Les effets indésirables jugés pertinents sont plus nombreux dans le groupe Nivolumab que dans le groupe Pembrolizumab avec toutefois une difficulté d'interprétation au vu du faible effectif et du manque de notion de grade dans notre méthode de recueil de données.

C. Limites de l'étude

La principale limite de ce travail repose sur le fait que notre recueil de données a été réalisé à partir du DPI, ne nous permettant pas toujours une exhaustivité des données recueillies. Ceci pourrait notamment expliquer les proportions plus faibles d'effets indésirables observées dans notre étude par rapport à celles obtenues dans les essais cliniques.

Par ailleurs, les données sur le taux de LDH des patients étaient souvent manquantes et ce critère n'a pas été pris en compte dans notre analyse. Or, il constitue un facteur de mauvais pronostic essentiel qui pourrait avoir une influence sur les courbes de survie observées. Il en est de même pour les comorbidités qui n'étaient pas systématiquement renseignées et n'ont pas pu être intégrées à l'analyse comparative de nos populations.

De la même manière, le taux d'expression de PDL-1 par les cellules tumorales n'était pas souvent renseigné et nos données n'ont pas pu être interprétées en fonction de ce paramètre.

Parmi nos populations, certains patients ont été traités par Ipilimumab avant l'instauration d'un traitement par anti-PD1. Il aurait été intéressant d'analyser et de comparer l'efficacité des anti-PD1 dans cette sous-population.

Après progression de la maladie, les patients ayant arrêté leur traitement par anti-PD1 étaient encore suivis pour analyser les données de survie globale. Les traitements instaurés après progression n'ont pas été étudiés et pourraient influencer sur nos résultats de survie globale.

Enfin, cette étude monocentrique ne nous a pas permis d'inclure autant de patients que dans les essais cliniques multicentriques. Les effectifs de patients inclus dans le sous-groupe des mélanomes non cutanés étaient faibles rendant l'interprétation des résultats difficile.

D. Conclusion

Notre étude a montré qu'il n'y a pas de différence en termes d'efficacité et de profil de toxicités entre le Nivolumab et le Pembrolizumab dans les mélanomes cutanés. Ces résultats étaient prévisibles au vu du mécanisme d'action identique entre les deux molécules. Les médianes de SG, de SSP et le taux de RO observés en pratique courante concordent avec les résultats des essais cliniques et nous confortent quant à leur place dans la stratégie thérapeutique du mélanome.

Cependant, nos résultats ne nous permettent pas de conclure sur leur efficacité et leur toxicité chez les patients présentant des mélanomes non cutanés en raison d'effectifs trop faibles et de populations non comparables entre les deux molécules.

E. Perspectives

Bien que nous n'ayons pas retrouvé de différence significative entre les anti-PD1 dans les mélanomes, il serait intéressant de mener une étude multicentrique pour donner plus de poids à ces résultats en augmentant les effectifs de patients inclus, en particulier dans le sous-groupe des mélanomes non cutanés.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun critère objectif permettant d'orienter le traitement vers l'une ou l'autre des molécules et l'intérêt de référencer les deux se discute. L'efficacité et la toxicité des anti-PD1 étant similaires, il faudrait réaliser une analyse médico-économique en tenant compte du coût de la préparation, des différents intervalles entre les cures et du coût d'une hospitalisation de jour. Toutefois, l'analyse économique devrait être impactée par la future mise en place des doses standardisées, la possibilité de passer à une administration mensuelle de Nivolumab et la diminution du temps d'attente des patients qui devraient représenter un gain économique.

Actuellement, la question de la durée de poursuite du traitement après une réponse complète se pose. Une étude présentée par le Docteur Caroline Robert au congrès de l'ASCO en 2017 a démontré l'efficacité à long terme du Pembrolizumab, même après l'arrêt du traitement. (80) Si les groupes de discussions recommandent en cas de réponse complète un arrêt du traitement par anti-PD1 au bout de 2 ans, la poursuite de l'évaluation des patients en rémission sans traitement est essentielle pour tenter de répondre à cette problématique.

CONCLUSION

La prise en charge des mélanomes a considérablement évolué au cours de ces dernières années avec l'arrivée sur le marché de l'immunothérapie par anti-PD1. Le Nivolumab et le Pembrolizumab ont prouvé leur efficacité à travers plusieurs études en améliorant nettement la survie des patients tout en ayant un profil de toxicité moins sévère en comparaison aux chimiothérapies cytotoxiques. A ce jour, aucune étude n'a cependant comparé à grande échelle l'efficacité des anti-PD1 entre eux dans les mélanomes avancés. Notre analyse rétrospective de l'utilisation des anti-PD1 dans cette indication en pratique courante n'a pas révélé de différences en termes de rapports bénéfices risques entre le Nivolumab et le Pembrolizumab. Il serait intéressant, tout en poursuivant le suivi des patients traités par immunothérapie, de mener une analyse médico-économique afin de discerner des critères permettant d'orienter le choix du traitement.

Par ailleurs, chez les patients répondeurs l'efficacité semble se confirmer à long terme même après l'arrêt du traitement. Toutefois, une forte proportion de patients ne répond pas à l'immunothérapie sans qu'aucun marqueur prédictif de réponse n'ait été mis en évidence. L'identification de biomarqueurs prédictifs pour sélectionner les patients répondeurs constitue un enjeu majeur pour les prochaines années.

La place des anti-PD1 dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des mélanomes mutés BRAF est encore mal définie. Des essais randomisés comparant l'efficacité de l'immunothérapie et des thérapies ciblées en première et deuxième lignes de traitement dans cette population sont actuellement en cours afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique. (81,82)

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau>
2. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg.* sept 2013;132(3):446e-60e.
3. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. /data/revues/01519638/v136sS6/S015196380972527X/ [Internet]. 19 nov 2009 [cité 17 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/232246>
4. Skin Anatomy: Image Details - National Cancer Institute Visuals Online [Internet]. [cité 17 mars 2018]. Disponible sur: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7280>
5. CEDEF. Histologie de la peau et de ses annexes [Internet]. cedef.org. 2011. Disponible sur: [//cedef.org/](http://cedef.org/)
6. CEDEF. Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. /data/revues/01519638/v142sS2/S0151963815001532/. 23 mai 2015;142(S2):201-24.
7. Guillot B, Du-Thanh A. Tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques. *Rev Prat* [Internet]. févr 2012 [cité 18 févr 2018];62. Disponible sur: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2012_2_247.pdf
8. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. *Prim Care.* déc 2015;42(4):645-59.
9. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):12-7.
10. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ.* 4 oct 2003;327(7418):794-8.
11. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma – diagnosis. *Contemp Oncol.* 2013;17(4):337-42.
12. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
13. InVS, Santé publique France, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France - Rapport 2017 [Internet]. 2017 [cité 13 mars 2018] p. 436. Disponible sur:

http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat_sante_2017/ESP2017_Ouvrage_complet_vdef.pdf

14. INCa. Les cancers en France - Edition 2016 [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=77
15. InVS, Santé publique France. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>
16. Baroudjian B, Pagès C, Lebbé C. Mélanomes, du diagnostic à la prise en charge. /data/revues/12938505/v65i219/S1293850515005102/ [Internet]. 2 mars 2016 [cité 14 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1036543>
17. Tomasic G. Réflexions en Médecine Oncologique - Mélanomes malins. JBH Santé. oct 2010;(42).
18. HAS, INCa. Guide Affection de Longue Durée n°30 : Mélanome cutané [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
19. Situm M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma-clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics. Acta Dermatovenerol Croat ADC. 2014;22(1):1-12.
20. MacKie RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. Clin Exp Dermatol. sept 2000;25(6):471-5.
21. Ingraffea A. Melanoma. Facial Plast Surg Clin N Am. févr 2013;21(1):33-42.
22. Netgen. Lentigo maligna : un mélanome particulier [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-289/Lentigo-maligna-un-melanome-particulier>
23. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol. mai 2007;56(5):828-34.
24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
25. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. Dermatol Clin. juill 2012;30(3):363-8.

26. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece*. déc 2014;28(6):1005-11.
27. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. nov 1999;6(7):705-11.
28. RESERVES IU--TD. Orphanet: Mélanome malin familial [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=618
29. Stubblefield J, Kelly B. Melanoma in non-caucasian populations. *Surg Clin North Am*. oct 2014;94(5):1115-26, ix.
30. Agents Classés par les Monographies du CIRC – IARC [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ/>
31. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci*. 7 juin 2013;14(6):12222-48.
32. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*. sept 2010;49(9):978-86.
33. Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. déc 2011;30(4):222-8.
34. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1994;30A(11):1647-54.
35. Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrländer C. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol*. déc 2002;76(6):664-8.
36. International Agency for Research on Cancer, éditeur. Exposure to artificial UV radiation and skin cancer: This report represents the views and expert opinions of an IARC working group that met in Lyon, France, 27 - 29 June 2005. Repr. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. 64 p. (IARC working group reports).
37. Benmarhnia T, Léon C, Beck F. Exposure to indoor tanning in France: a population based study. *BMC Dermatol*. 23 avr 2013;13:6.
38. Ernst A, Grimm A, Lim HW. Tanning lamps: health effects and reclassification by the Food and Drug Administration. *J Am Acad Dermatol*. janv 2015;72(1):175-80.

39. Boniol M, Doré J-F, Empereur-Bissonnet P. Évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition aux ultraviolets délivrés par les appareils de bronzage artificiel sur le mélanome cutané en France. :4.
40. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin.* oct 2010;60(5):301-16.
41. Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg.* 1 août 2013;50(8):351-82.
42. Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr* 1946. août 2013;163(15-16):354-8.
43. Curković D, Pastar Z, Kostović K. Dermoscopy and Early Melanoma. *Coll Antropol.* sept 2015;39(3):791-5.
44. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatol Basel Switz.* 2004;208(1):27-31.
45. Argenziano G, Albertini G, Castagnetti F, De Pace B, Di Lernia V, Longo C, et al. Early diagnosis of melanoma: what is the impact of dermoscopy? *Dermatol Ther.* oct 2012;25(5):403-9.
46. ONCO Nord Pas-De-Calais, Réseau Régional de Cancérologie. Référentiel régional de RCP - Prise en charge en oncologie cutanée [Internet]. 2015 [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <https://oncocdn.keeo.com/referentiel-oncologie-cutanee-vf1-19094.pdf>
47. INCa. Diagnostic d'un mélanome de la peau - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Diagnostic-et-bilan-initial>
48. Oncomip, Réseau de Cancérologie Midi-Pyrénées. Référentiel régional Oncodermatologie - Version 6. 2017.
49. Piris A, Mihm MC. Progress in melanoma histopathology and diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2009;23(3):467-80, viii.
50. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 août 2001;19(16):3622-34.
51. Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* avr 2015;24(2):215-27.

52. VIDAL - Mélanome cutané - Prise en charge [Internet]. [cité 26 août 2018]. Disponible sur:
https://www.vidal.fr/recommandations/4043/melanome_cutane/prise_en_charge/
53. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. nov 2011;65(5):1032-47.
54. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
55. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. janv 2018;20(1):69-74.
56. La chimiothérapie classique - Traitements médicamenteux [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/La-chimiotherapie-classique>
57. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. Cancéro Dig [Internet]. 2010 [cité 28 août 2018];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
58. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
59. Grob J-J, Malissen N. L'utilisation clinique des anticorps anti-CTLA-4. 2017;3:8.
60. Miranda Poma J, Ostios Garcia L, Villamayor Sanchez J, D'errico G. What do we know about cancer immunotherapy? Long-term survival and immune-related adverse events. Allergol Immunopathol (Madr). 5 juill 2018;
61. Kim DW, Trinh VA, Hwu W-J. Ipilimumab in the treatment of advanced melanoma - a clinical update. Expert Opin Biol Ther. nov 2014;14(11):1709-18.
62. Barlesi F, Robert C. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le mélanome et le cancer bronchique. Innov Thérapeutiques En Oncol. 2017;3:9.
63. Faghfuri E, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(9):981-93.
64. Furue M, Ito T, Wada N, Wada M, Kadono T, Uchi H. Melanoma and Immune Checkpoint Inhibitors. Curr Oncol Rep. 23 mars 2018;20(3):29.
65. Orcurto A. Bases moléculaires de la réponse immunitaire cellulaire contre les tumeurs. :5.

66. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
67. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
68. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
69. 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*. 5 oct 2017;377(14):1345-56.
70. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 août 2015;16(8):908-18.
71. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;86:37-45.
72. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
73. 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*. 21 oct 2017;390(10105):1853-62.
74. Netgen. Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-475/Nouvelles-immunotherapies-du-melanome-mecanismes-d-action-efficacite-et-prise-en-charge-des-toxicites>
75. Ivashko IN, Kolesar JM. Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 févr 2016;73(4):193-201.
76. Mackiewicz J, Mackiewicz A. Programmed cell death 1 checkpoint inhibitors in the treatment of patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2017;21(1):1-5.

77. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep.* 31 juill 2018;20(9):72.
78. ANSM. Opdivo-brochure professionnels : Guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique [Internet]. 2017 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5358b7c05b3237c3d04217fbcadef92b.pdf
79. ANSM. Keytruda-brochure professionnels : Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique [Internet]. 2017 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c7667ab46969e8cbd8ea8eaaa4ed9f72.pdf
80. Robert C. Communiqué de presse Institut Gustave Roussy à l'ASCO 2017. Présentation orale du Dr Caroline Robert. [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/cp-asco-2017-melanome-metastatique-fr.pdf>
81. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>
82. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781>

ANNEXES

Annexe 1 : Catégories de classification TNM pour les mélanomes cutanés.....	102
Annexe 2 : Stades anatomiques des mélanomes cutanés.....	103
Annexe 3 : Marges de la reprise élargie en fonction de l'épaisseur de la lésion.....	104
Annexe 4 : Organisation de la prise en charge : Mélanome primitif isolé.....	105
Annexe 5 : Organisation de la prise en charge : Mélanome avec atteinte ganglionnaire.....	106
Annexe 6 : Traitement des formes métastatiques ou avancées.....	107
Annexe 7 : Arbre décisionnel de prise en charge du mélanome cutané.....	108
Annexe 8 : Toxicités de tous grades sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés.....	109
Annexe 9 : Toxicités de tous grades sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés.....	111

Annexe 1 : Catégories de classification TNM pour les mélanomes cutanés

Classification	Épaisseur (mm)	Ulcérations/Mitoses
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a : sans ulcération, mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2.01-4.00	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4.00	a : sans ulcération b : avec ulcération

N	Nombre de ganglions envahis	Micro/Macrométastases
N0	0	NA
N1	1	a : micrométastases b : macrométastases
N2	2-3	a : micrométastases b : macrométastases c : métastases « en transit »/ganglions satellites sans métastase
N3	4 ou +, ou ganglions adhérents, ou métastases « en transit »/ganglions satellites avec métastases	

M	Site métastatique	LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Cutané à distance, sous-cutané, ganglion	Normal
M1b	Poumon	Normal
M1c	Autres localisations viscérales Toute métastase à distance	Normal Élevé

NA : Non Applicable ; LDH : Lactate Deshydrogenase ; Tis : Tumeur in situ

Micrométastases : diagnostiquées après biopsie du ganglion sentinelle

Macrométastases : définies comme cliniquement détectables et confirmées par curage ganglionnaire

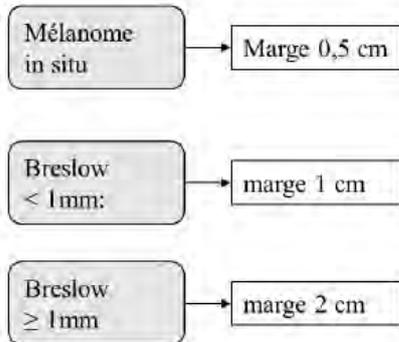
Annexe 2 : Stades anatomiques des mélanomes cutanés

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	N0 M0	IB	T1b T2a	N0	N0 M0
IIA	T2b T3a	N0	N0 M0	IIA	T2b T3a	N0	N0 M0
IIB	T3b T4a	N0	N0 M0	IIB	T3b T4a	N0	N0 M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Tout T	N>N0	M0	IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0
				IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
				IIIC	T1-4b T1-4b T1-4b Tout T	N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1

*La classification clinique inclut la micro-classification du mélanome primaire et l'évaluation clinique/radiologique des métastases. Par convention, cette classification devrait être utilisée après exérèse complète du mélanome primaire avec évaluation clinique des métastases régionales et à distance.

**La classification histologique inclut la micro-classification du mélanome primaire et l'information histologique sur les ganglions régionaux après lymphadénectomie partielle ou totale. Les patients de stades histologiques 0 ou IA sont une exception : ils ne nécessitent pas d'évaluation histologique de leurs ganglions.

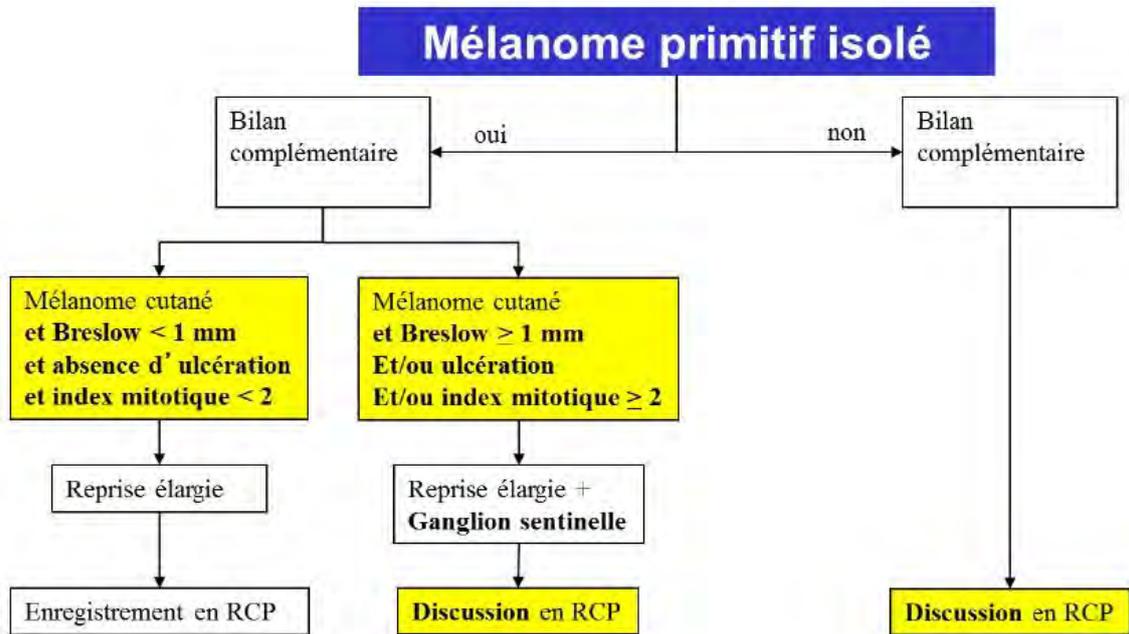
Marges de la reprise élargie

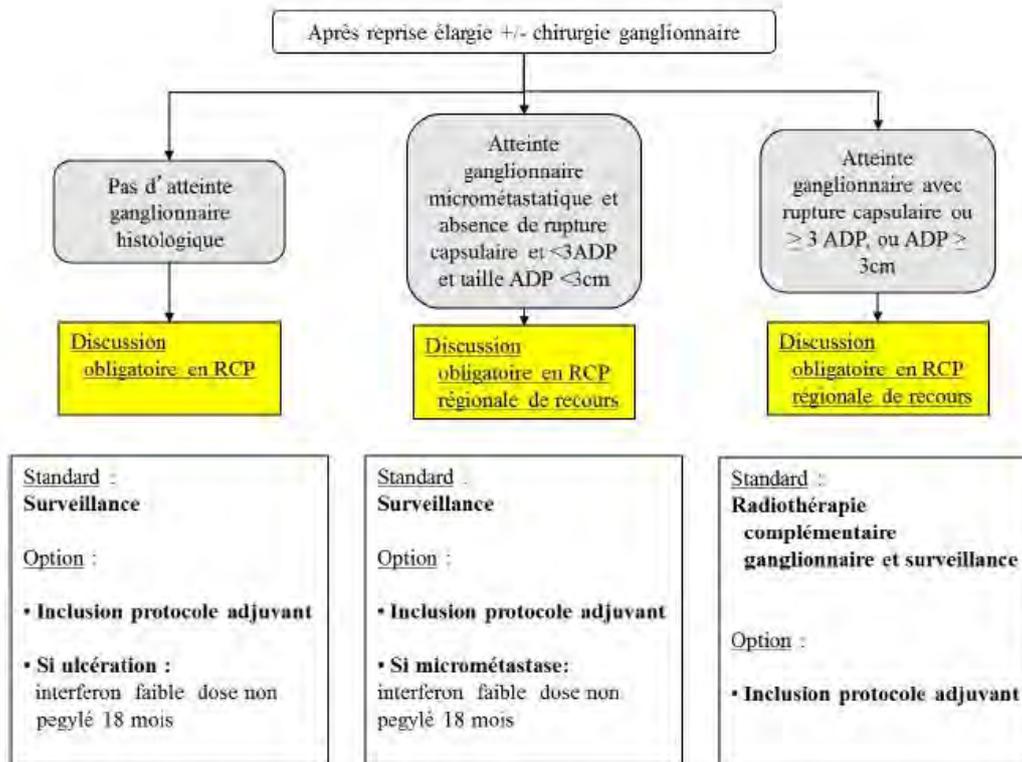
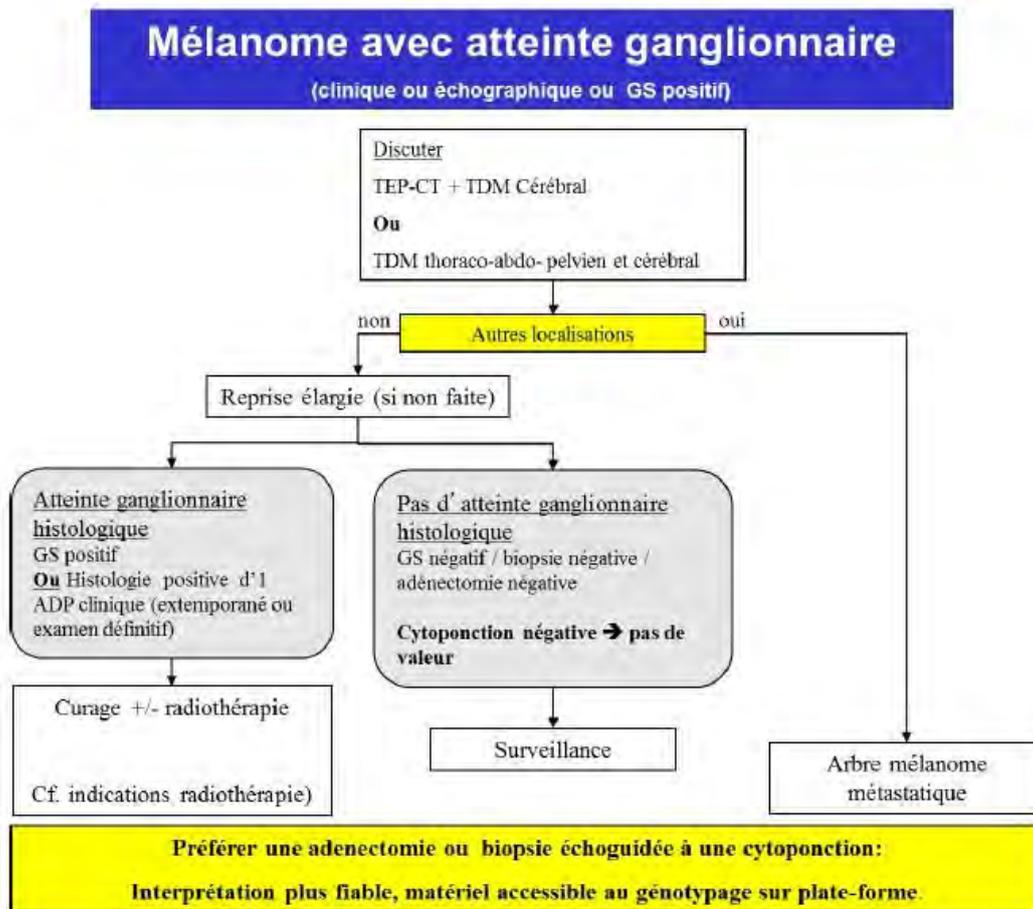


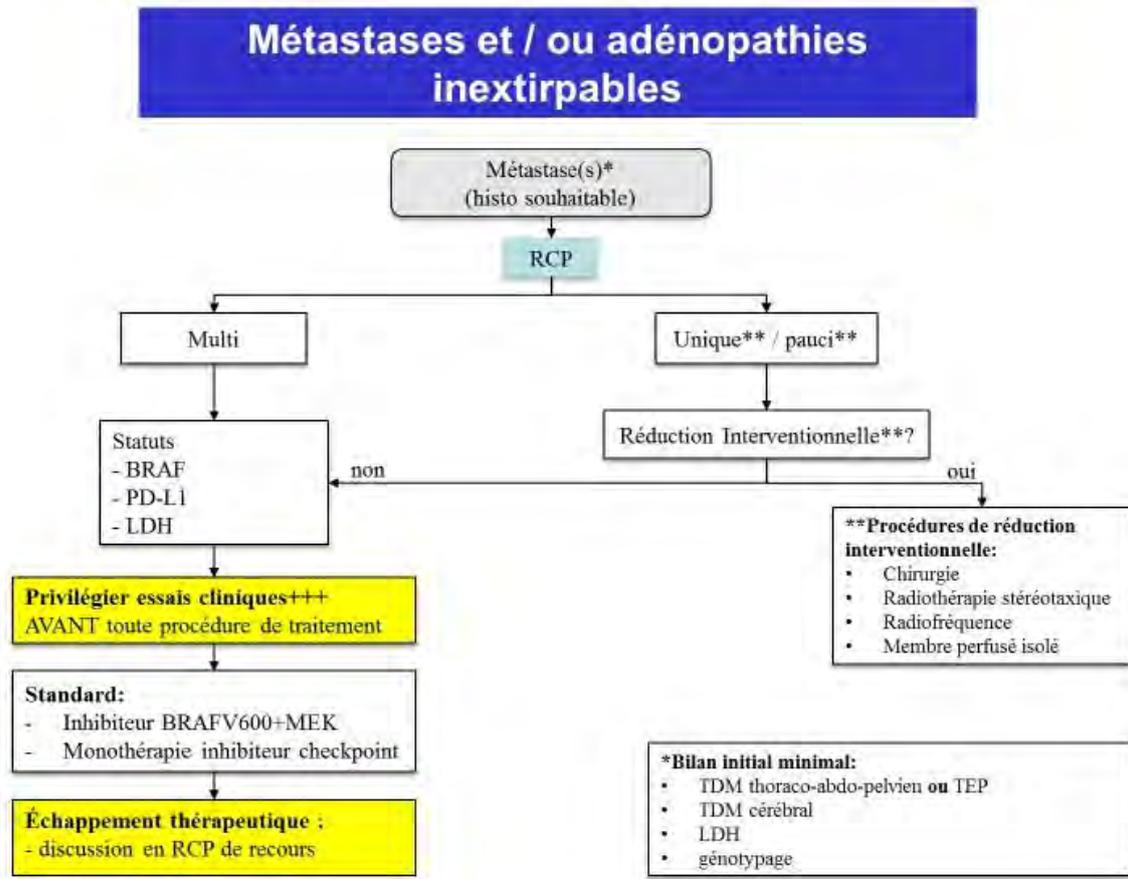
Cas particuliers:

- Mélanome de Dubreuilh **in situ**: marges théoriques de 10mm à adapter aux impératifs anatomiques
- Doigt: discuter possibilité traitement conservateur / amputation au niveau de la première articulation Saine
- Oreille: pas d'amputation systématique. ' exérèse du cartilage n'est pas indispensable
- Paupière, nez ou lèvre: pas d'exérèse systématique du bord libre (la reconstruction sera d'autant plus facilitée)
- Localisations complexes, discuter adaptation ponctuelle des marges en RCP spécialisée

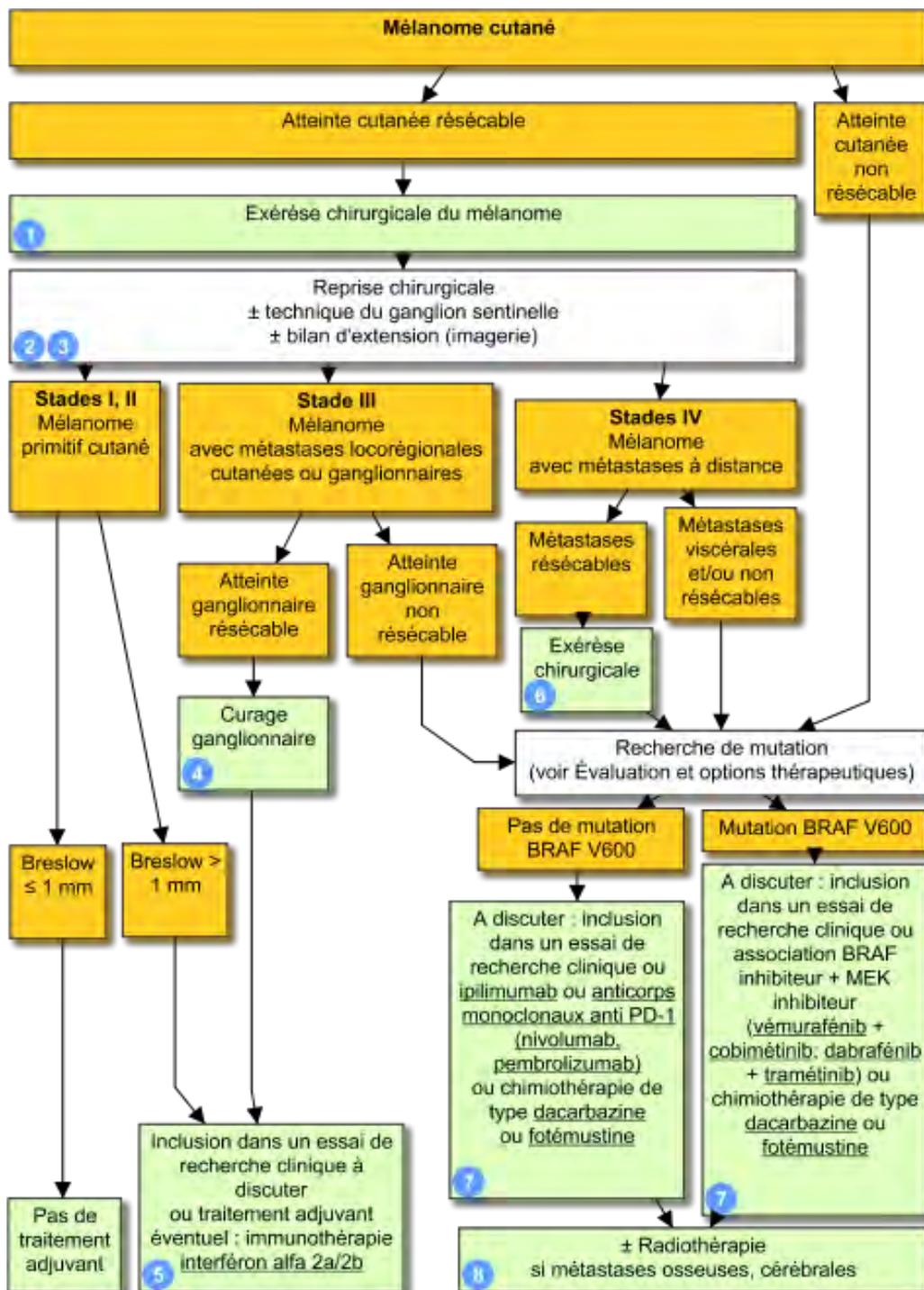
Annexe 4 : Organisation de la prise en charge : Mélanome primitif isolé







Annexe 7 : Arbre décisionnel de prise en charge du mélanome cutané



Annexe 8 : Toxicités de tous grades sous anti-PD1 dans les mélanomes cutanés

<i>Toxicités</i>	<i>Nivolumab n (%)</i>	<i>Pembrolizumab n (%)</i>
Signes généraux	24 (34,7)	16 (21,6)
<i>Asthénie</i>	20 (29,0)	16 (21,6)
<i>Fièvre</i>	3 (4,3)	0 (0)
<i>Anorexie</i>	1 (1,4)	0 (0)
Affections cutanées	20 (29,0)	19 (25,7)
<i>Augmentation toxicité liée à l'irradiation</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Erysipèle</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Erythème</i>	6 (8,7)	5 (6,8)
<i>Pemphigoïde bulleuse</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Prurit</i>	5 (7,2)	7 (9,5)
<i>Rash</i>	2 (2,9)	2 (2,7)
<i>Sécheresse cutanée</i>	4 (5,8)	0 (0)
<i>Vitiligo</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Zona</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Exanthème maculeux</i>	1 (1,4)	0 (0)
Affections digestives	18 (26,1)	12 (16,2)
<i>Diarrhée grade 1</i>	6 (8,7)	7 (9,5)
<i>Diarrhée grade 2</i>	3 (4,3)	1 (1,4)
<i>Diarrhée grade 3</i>	3 (4,3)	0 (0)
<i>Diarrhée grade 4</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Constipation</i>	0 (0)	2 (2,7)
<i>Colite</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Nausées</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>RGO</i>	2 (2,9)	0 (0)
<i>Vomissements</i>	1 (1,4)	0 (0)
Affections endocriniennes	14 (20,3)	13 (17,6)
<i>Diabète</i>	2 (2,9)	2 (2,7)
<i>Hyperthyroïdie</i>	5 (7,2)	3 (4,1)
<i>Hypothyroïdie</i>	4 (5,8)	6 (8,1)
<i>Perturbation du bilan thyroïdien</i>	2 (2,9)	1 (1,4)
<i>Hypophysite</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Ménopause</i>	1 (1,4)	0 (0)
Affections respiratoires	8 (11,6)	10 (13,5)
<i>Dyspnée</i>	2 (2,9)	4 (5,4)
<i>Toux</i>	5 (7,2)	2 (2,7)
<i>Pneumopathie</i>	0 (0)	4 (5,4)
<i>Pleurésie</i>	1 (1,4)	0 (0)
Affections hépatiques	7 (10,1)	4 (5,4)
<i>Cholestase</i>	1 (1,4)	2 (2,7)
<i>Cytolyse</i>	3 (4,3)	0 (0)
<i>Élévation isolée des transaminases</i>	3 (4,3)	1 (1,4)
<i>Hyperbilirubinémie</i>	0 (0)	1 (1,4)
Affections hématologiques	5 (7,2)	7 (9,5)
<i>Anémie</i>	1 (1,4)	3 (4,1)
<i>Lymphopénie</i>	3 (4,3)	2 (2,7)

<i>Thrombopénie</i>	1 (1,4)	2 (2,7)
<i>Affections neurologiques</i>	6 (8,7)	4 (5,4)
<i>Paresthésies</i>	4 (5,8)	1 (1,4)
<i>Vertiges</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Acutisation de l'encephalite radique</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Acouphènes</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Épilepsie</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Insuffisance rénale</i>	4 (5,8)	5 (6,8)
<i>Tachycardie</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Autres</i>	26 (37,7)	18 (24,3)
<i>Arthralgie</i>	1 (1,4)	2 (2,7)
<i>Céphalée</i>	0 (0)	4 (5,4)
<i>Crampe</i>	2 (2,9)	1 (1,4)
<i>Augmentation LDH</i>	9 (13,0)	7 (9,5)
<i>Hyperkaliémie</i>	3 (4,3)	1 (1,4)
<i>Augmentation lipase</i>	3 (4,3)	0 (0)
<i>Œdème</i>	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Sueurs nocturnes</i>	2 (2,9)	0 (0)
<i>Faiblesse musculaire</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Rhumatisme psoriasique</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Psoriasis lingual</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Incontinence urinaire</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Prostatite</i>	0 (0)	1 (1,4)
<i>Baisse de l'acuité visuelle</i>	1 (1,4)	0 (0)
<i>Troubles de l'équilibre</i>	1 (1,4)	0 (0)

Annexe 9 : Toxicités de tous grades sous anti-PD1 dans les mélanomes non cutanés

Toxicités	Nivolumab n (%)	Pembrolizumab n (%)
Signes généraux	3 (30,0)	3 (18,8)
Asthénie	2 (20,0)	3 (18,8)
Anorexie	1 (10,0)	0 (0)
Affections cutanées	5 (50,0)	8 (50,0)
Augmentation toxicité liée à l'irradiation	1 (10,0)	0 (0)
Erythème	0 (0)	2 (12,5)
Prurit	1 (10,0)	1 (6,25)
Purpura	1 (10,0)	0 (0)
Rash	1 (10,0)	0 (0)
Sécheresse cutanée	1 (10,0)	4 (25,0)
Impétigo	0 (0)	1 (6,25)
Affections digestives	3 (30,0)	6 (37,5)
Diarrhée grade 1	2 (20,0)	2 (12,5)
Diarrhée grade 2	0 (0)	1 (6,25)
Constipation	0 (0)	1 (6,25)
Colite	1 (10,0)	1 (6,25)
Nausées	0 (0)	1 (6,25)
Affections endocriniennes	1 (10,0)	3 (18,8)
Hyperthyroïdie	1 (10,0)	2 (12,5)
Perturbation du bilan thyroïdien	0 (0)	1 (6,3)
Affections respiratoires	4 (40,0)	1 (6,3)
Dyspnée	1 (10,0)	1 (6,3)
Toux	2 (20,0)	0 (0)
Pneumopathie	1 (10,0)	0 (0)
Affections hépatiques	1 (10,0)	0 (0,0)
Cytolyse	1 (10,0)	0 (0)
Affections hématologiques	2 (20,0)	2 (12,5)
Agranulocytose	0 (0)	1 (6,25)
Lymphopénie	2 (20,0)	0 (0)
Thrombopénie	0 (0)	1 (6,25)
Affections neurologiques	1 (10,0)	1 (6,3)
Paresthésies	1 (10,0)	0 (0)
Vertiges	0 (0)	1 (6,3)
Autres	2 (20,0)	3 (18,75)
Hypertension artérielle	1 (10,0)	0 (0)
Dysphonie	1 (10,0)	0 (0)
Augmentation LDH	0 (0)	1 (6,25)
Hypoalbuminémie	0 (0)	1 (6,25)
Xérostomie de grade II	0 (0)	1 (6,25)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.



COMPARATIVE STUDY OF ANTI-PD1 IN MELANOMA TREATMENT IN THE UNIVERSITY INSTITUTE OF CANCER OF TOULOUSE.

RESUME en anglais

Melanoma incidence has substantially increased during the last thirty years. The severe prognosis of advanced stages of melanoma is a major public health concern. Available since last few years, anti-PD1 immunotherapy represent a breakthrough therapy for advanced melanoma. These drugs improve patient's survival and have less severe toxicity profile than chemotherapy. Nivolumab and Pembrolizumab are two anti-PD1 antibodies prescribed as first line in advanced melanoma. They act by blocking interaction between PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 leading to activation of immune response against tumor.

In current practice Nivolumab and Pembrolizumab respectively show a progression free survival of 4.8 month and 6.4 month, median overall survival of 12.8 month and 18.2 month and an objective response rate of 40.5% and 37.9%.

In non-cutaneous melanoma, analysis shows a progression free survival of 2.8 month and 3.5 month, a median overall survival of 4.9 month and 18.7 month and an objective response rate of 10% and 18.8% in group Nivolumab and Pembrolizumab respectively.

Toxicity profiles and the kinetics of occurrence of side effects are similar for both drugs in cutaneous and non-cutaneous melanoma. Anti-PD1 evaluation used in treatment of advanced melanoma revealed no difference in efficacy nor toxicity between the two drugs.

ÉVALUATION COMPARÉE DES ANTI-PD1 DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES À L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE

RESUME en français

L'incidence des mélanomes a fortement augmenté au cours de ces trente dernières années et le pronostic sombre associé aux stades avancés constitue un problème majeur de santé publique. Récemment, l'arrivée de l'immunothérapie par anti-PD1 a révolutionné leur prise en charge avec des molécules améliorant la survie des patients tout en ayant un profil de toxicité moins sévère comparée aux chimiothérapies. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont deux anticorps anti-PD1 indiqués en première ligne dans le mélanome avancé dont le mécanisme d'action favorise la réponse immunitaire antitumorale en bloquant l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2.

L'analyse de l'efficacité des anti-PD1 utilisés en pratique courante dans les mélanomes cutanés avancés a mis en évidence respectivement dans les groupes Nivolumab et Pembrolizumab des médianes de survie sans progression de 4,8 mois et 6,4 mois, des médianes de survie globale de 12,8 mois et 18,2 mois et des taux de réponse objective de 40,5% et 37,9%. Dans les mélanomes non cutanés, l'analyse a montré respectivement sous Nivolumab et Pembrolizumab des médianes de survie sans progression de 2,8 mois et 3,5 mois, des médianes de survie globale de 4,9 mois et 18,7 mois et des taux de réponse objective de 10% et 18,8%. Les profils de toxicités de tous grades ainsi que leurs cinétiques d'apparition sont similaires entre les deux molécules dans les mélanomes cutanés et non cutanés. L'évaluation comparée des anti-PD1 utilisés dans le traitement des mélanomes avancés n'a pas révélé de différences en termes d'efficacité ou de toxicités entre les deux molécules.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Mélanomes – Immunothérapie par anti-PD1 – Etude comparative – Courbes de survie – Toxicités

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9**

Directeur de thèse : Docteur PUISSET Florent