

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1504

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Valentine THERET

Le 9 février 2024

PROFIL CYTOKINIQUE ET LYMPHOCYTAIRE ASSOCIÉS
AUX TOXICITÉS SOUS IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES
MÉLANOMES MÉTASTATIQUES

Directeur de thèse : Pr Nicolas MEYER

JURY

Madame le Professeur Rosine Guilbaud

Monsieur le Professeur Nicolas Meyer

Monsieur le Professeur Bruno Ségui

Madame Cécile Pagès

Président

Assesseur

Assesseur

Suppléant



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1504

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Valentine THERET

Le 9 février 2024

PROFIL CYTOKINIQUE ET LYMPHOCYTAIRE ASSOCIÉS
AUX TOXICITÉS SOUS IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES
MÉLANOMES MÉTASTATIQUES

Directeur de thèse : Pr Nicolas MEYER

JURY

Madame le Professeur Rosine Guilbaud

Monsieur le Professeur Nicolas Meyer

Monsieur le Professeur Bruno Ségui

Madame Cécile Pagès

Président

Assesseur

Assesseur

Suppléant



Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur SERRE Guy
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MESTHE Pierre	
Professeur LANG Thierry	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	

FACULTE DE SANTE

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie urologique et cardiovasculaire
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeurs Associés de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeurs Associés Honoraires

Mme MALAVAUD Sandra
Mme PAVY LE TRAON Anne
Mme WOISARD Virginie

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Biochimie et immunologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

« C'est bien ici qu'on peut dire : Il meglio è l'inimico del bene »

Voltaire, Dictionnaire philosophique (1764)

À mon jury

Monsieur le **Professeur Nicolas Meyer**,

Merci pour ton encadrement en stage et tes conseils qui m'ont poussés dans la voie trépidante de l'onco-dermatologie. Merci pour le soutien dans ce travail de thèse.

Madame la **Professeure Rosine Guimbaud**,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury et d'avoir accepté ma candidature pour partir à la découverte de l'oncologie.

Madame le **Docteur Cécile Pages**,

Merci pour mes 6 premiers mois à l'Oncopole qui m'ont laissé un goût de trop peu, tes connaissances en pathologie féminine mais aussi pour ton accueil au sein de l'équipe d'onco-dermatologie.

Monsieur le **Professeur Bruno Ségui**,

Merci pour vos connaissances en immunologie et votre travail qui participe, chaque jour, à une meilleure compréhension du corps humain et de l'oncologie.

À mes chefs

À **Stéphane Sire, Hélène Frahier, Antoine Merckx et Léo Caudrelier**, mes premiers chefs. Merci d'avoir été si patients et pédagogues pour mes premiers pas de "grande".

À **Aurore**, merci d'avoir été la première à m'accueillir dans la grande famille de la dermatologie toulousaine, merci pour tes enseignements et pour ta patience dans mes débuts.

Merci à l'ensemble des chefs de Dermatologie à l'Oncopole et l'Hôpital Larrey, **Pr Paul, Pr Mazereeuw, Dr Boulinguez, Dr Marguery, Dr Giordano, Dr Aquilina, Dr Livideanu, Dr Marcaillou**.

À **Marion Fradet, Timila Touhouche, Fatma Jendoubi, Marie Tauber** et à **Amel Bouznad**, merci pour votre soutien et votre aide durant mes semestres en hospitalisation, chacune à votre manière vous m'avez aidé à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

À **Manon Sauvage et Clémentine Carlet**, merci pour votre aide lors de mes doutes et pour votre bonne humeur en HDJ.

À **Maella Severino**, merci de toujours briller, que ce soit par tes connaissances, ta présence inconditionnelle pour les internes mais aussi dans les moments d'allégresse.

À **Vincent Sibaud**, merci pour les avancées médicales que tu offres dans le domaine des toxicités cutanées mais aussi pour la légèreté que tu donnes à l'onco-dermatologie.

À **Perrine Nicol**, merci pour l'accueil que tu m'as fait et pour la confiance que tu m'as accordée durant ce semestre à Albi.

À **Victor Sarradin, Ivan Hell et Charly Jarrot** pour rendre mon semestre au « 3B » riche en apprentissage mais surtout en légèreté, accompagnée d'un co-interne en or, humain et compétent, **Nikolas**.

A mes co - internes de dermatologie

À **Alexis** et **Pauline**, merci pour votre panache et votre fougue légendaire qui ont animés nos journées.

À **Chloé V** et **Louise**, merci pour votre accueil dans l'équipe et surtout pour vos bons conseils qui continuent de me suivre.

À **Pauline**, dont les connaissances n'ont d'égal que son humour décalé que j'affectionne particulièrement.

À **Sara**, merci pour ton incroyable douceur et ton cœur sur la main. Je te souhaite le meilleur à toi et ta petite famille.

Aux légendaires Totally Spies, **Claire**, **Chloé C** et **Jeanne**, merci pour votre infinie bonne humeur qui a su gagner mon cœur, de jour comme de nuit.

À **Marion** ou Tic, merci pour ta douceur, ton calme mais aussi ton grain de folie qui illumine nos stages.

À **Antoine** ou Tac, grâce à toi, le soleil de Narbonne rayonnera sur la dermatologie toulousaine et aucun chapeau à bord de 7 cm ne te résistera.

À **Noémie**, comment remercier ma promo sans parler de toi ? Merci pour ces semestres passés ensembles. Partager ton bureau puis l'internat d'Albi fût un immense plaisir !

À **Estelle B**, merci pour ce semestre à l'Oncopole qui m'a permis de te découvrir. Garde ton franc parlé qui me fascine tant !

À **Sarah**, **Anna**, **Estelle P**, **Naïa**, **Laura** et **Diana** qui poursuivent l'aventure auprès des meilleurs infirmiers et infirmières d'Occitanie !

À ma famille

À toi **Maman**. Un jour, tu m'as dit "les chiens font des chats" et aujourd'hui, grâce à toi, me voilà lionne.

À toi **Papa**, l'homme de l'ombre qui suit mes pas depuis le premier jour. Je sais que je peux déplacer des montagnes car tu n'es jamais très loin pour m'indiquer la route.

À ma voisine du dessous, **Mamie**, infiniment merci d'avoir été là quand j'avais besoin de parler de tout mais surtout de rien. À la fin, je ne sais pas qui veillait sur l'autre.

À mes frères. **Christian**, aussi mystérieux que profondément bon. Même si tes voyages te mènent à l'autre bout de la terre, ma maison te sera toujours ouverte. **Nicolas**, l'intrépide au grand cœur, sache que je serai toujours là pour toi petit frère. Et **Quentin**, l'ingénieur malicieux, garde toujours ton grain de folie qui me fait tant rire. Grandir sans vous aurait été bien moins amusant.

À belle famille, **Isabelle**, **Evie**, **Florent**, **Julie**, **Lilio**, **Jérémy**, **Elysabeth** et tous ceux à venir qui ont su m'accepter parmi les leurs. À toi mon « **Juju** » qui m'a vu grandir durant ces nombreuses années et qui a su cultiver son sens critique. Je sais que nos aventures et ne font que débiter.

À mes débuts

À mes amis du lycée, **Clémentine**, **Mélanie**, **Emmanuelle**, **Antoine** et **Melaine** qui m'ont aidé à devenir l'adulte que je suis.

À **Raphaël**, mon supporter numéro 1, qui a su aussi bien assurer le lever de coude que les mots du réconfort. Merci d'avoir toujours été un moteur dans mes projets les plus fous et un frein à mes sottises.

À **Oliv**, merci pour toutes ces histoires qu'on ne racontera pas à nos générations futures et à **Manon** qui partage sa vie pour notre plus grand bonheur !

À la « Dream Team », **Antoinette, Anysia, Aurore, Blandine, Camille, Charlotte, Delphine, Elodie, Juliette, Mathilde, Pauline**. Merci pour tous les moments fous vécus ensemble qui resteront gravée en moi. Vous m'avez appris à relever la tête et foncer droit.

À **Juliette**, merci pour tous ces moments passés ensemble sur les différents terrains de nos vies.

À **Lucie**, merci pour ces longues après-midis qui nous ont permis d'atteindre nos rêves, par les révisions mais surtout par nos psychothérapies mutuelles !

À la ville rose d'adoption

À **Kévin**, cette montagne de bonne humeur accompagné de la douce et pétillante **Marie**.

À **Eve**, pour ton grain de folie, tes aventures rocambolesques, tes graines et tes mites.

À **Marine**, la plus mélodieuse des poissonnières de Ménilmontant. Puisse-tu me chanter tes aventures encore longtemps !

À **Alban**, le plus savant des pourceaux que je connaisse. Ne vous méprenez pas, accompagné de sa divine **Caroline**, il vous tendra un piège dont vous ne sortirez qu'au petit matin.

À **Tanguy**, pour la subtile absence de délicatesse qui me surprendra toujours, et à **Noémie**, la plus délicate des gorettes regorgeant de talents cachés...

À **Faustin**, l'ami que je garde proche mais l'ennemi encore plus. À **Claire**, merci d'avoir croisé son chemin et de lui avoir ôté la rage.

À **Clotilde**, la plus piquante des douceurs des îles ariégeoises qui saura toujours braver les montagnes pour un apéro toulousain en bonne compagnie.

À **Côme**, le plus sage des adolescents qu'il m'a été donné d'éduquer. Merci pour ces 2 ans d'espièglerie qui m'ont fait tant de bien !

À **Fannie** et **Ben**, je voulais vous souhaiter le meilleur dans votre conte de fée mais il semble déjà en route et je suis impatiente de le rencontrer.

À la maison du Pastel, **Faustin, Côme, Aurore, Héloïse, Marie, Armelle, Clémence, Jonathan** et **Vintage** pour ces moments de vie passés ensemble qui resteront gravés dans ma mémoire.

À mon futur

À **Alexis**, mon chat, mon meilleur ami, mon compagnon d'aventure depuis plus de 12 ans et maintenant mon mari. Merci d'avoir toujours cru en moi car, malgré la distance, tu as su trouver jour après jour les mots pour me faire avancer même dans les moments difficiles. Grâce à toi, nous pourrons lever la main ensemble quand quelqu'un demandera s'il y a un docteur dans la salle.

Si vous lisez ces lignes, c'est que cet homme était à mes côtés.

Table des matières

Remerciements	8
Liste des abréviations	13
Tableaux et figures	15
Liste des tableaux	15
Liste des figures.....	15
PROFIL CYTOKINIQUE ET LYMPHOCYTAIRE DES TOXICITÉS SOUS IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES.....	17
I. Introduction	18
I. Généralités.....	18
1) Incidence et taux de mortalité.....	18
2) Profil moléculaire des mélanomes.....	23
II. Prise en charge du mélanome	24
1) Stades précoces ou localement avancés résécables	24
2) Stades localement avancés non résécables ou métastatiques	26
III. L'immunité acquise et les bases de l'immunothérapie.....	30
1) Pharmacodynamie de l'immunothérapie.....	30
2) Les bases moléculaires	30
3) Activation et détermination des lymphocytes T naïfs	32
4) Polarisation des lymphocytes T CD4+ naïfs	33
IV. Toxicités de l'immunothérapie.....	34
1) Toxicité cutanée.....	39
2) Toxicité digestive	41
3) Toxicité endocrinienne	41
4) Toxicité hépatique	43
5) Toxicité cardiaque	43
6) Toxicité pulmonaire.....	43
7) Toxicité neurologique.....	44
8) Prise en charge des toxicités.....	44
V. Vers la création d'un profil cytokinique et lymphocytaire ?.....	45
VI. Objectifs de thèse	45
II. Méthodes	47
I. Base de données MELAN-Fa.....	47
II. Critères de jugement principal et secondaire.....	48
III. Analyses biologiques.....	50
IV. Analyses statistiques.....	51
1) Données démographiques.....	51

2)	Critères de jugement principal de MELAN-F α	51
3)	Critères de jugement secondaires de MELAN-F α	51
III.	Résultats	53
I.	Population de l'étude.....	53
II.	Efficacité du traitement	54
III.	Tolérance du traitement.....	55
IV.	Profil des toxicités sous immunothérapie.....	56
V.	Profil cytokinique et lymphocytaire des toxicités sous immunothérapie	57
1)	TNF plasmatique	57
2)	Dosages des cytokines et populations lymphocytaires.....	59
3)	Sous population CD8.....	59
4)	Sous population CD3.....	59
5)	Sous population CD4.....	59
IV.	Discussion	64
1)	Nos résultats	64
2)	Implications immunologiques	64
3)	Que dit la littérature ?	66
4)	Contribution de ce travail de thèse dans le paysage scientifique.....	67
5)	Limites de l'étude.....	67
6)	Pour l'avenir ?	67
7)	Problématique des toxicités.....	69
V.	Conclusion.....	70
VI.	Bibliographie.....	71
VII.	Données annexes	83

Liste des abréviations

AJCC : American Joint Commission on Cancer
ALM : Acro Lentiginous Melanoma : mélanome acrolentigineux
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
Baseline : de référence/avant traitement
BNP : B-type Natriuretic Peptide
CD : Clusters de Différenciation
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CTC : Corticoïdes
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EI : Effet indésirable
ESMO : European Society for Medical Oncology : Société Européenne d'Oncologie Médicale
F : Femme
H : Homme
HR : Hazard ratio
IC : Intervalle de Confiance
ICI : Immune Checkpoint Inhibiteur
i.e. : Id Est : c'est-à-dire
IFN : Interféron
IL : Interleukine
irAEs : Immune-related Adverse Events : Effets indésirables immuno-induits
LM : Lentiginous Melanoma : mélanome lentigineux
mL : millilitres
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
NM : Nodular Melanoma : mélanome nodulaire
NGS : Next-Generation Sequencing : séquençage à haut débit
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OS : Overall Survey : Survie Globale
PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PD : Progression Disease : Progression de la maladie
PD-1 : Programmed Death-1
PD-L1 : Programmed Death-Ligant 1
PO : Per Os
RC : Réponse complète
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RFS : Recurrence-Free Survival : survie sans récurrence
RP : Réponse Partielle
ROC : Receiver Operating Characteristic
SD : Stable Disease : stabilité de la maladie
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SSM : Superficial Spreading Melanoma : mélanome à extension superficielle
TGF B : Transforming Growth Factor beta
TCR : T Cell Receptor : récepteur des cellules T
TEM : T effecteur mémoire
TEMRA : Lymphocytes T mémoire effectrice CD45RA+ : T effecteur terminal
Th : T helper
TN : Lymphocytes T naïf
TNM : Tumor Node Metastasis : Tumeur Ganglion Métastase
TSCM : lymphocytes T souche central mémoire
ULN : Upper limit of normal : limite supérieure de la normale
UV : ultra-violet

Tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence et mortalité du mélanome cutané en France.....	19
Tableau 2 : Classification TNM (8 ^e édition)	20
Tableau 3 : Classification AJCC (8 ^e édition).....	21
Tableau 4 : Classification AJCC (7 ^e édition)	21
Tableau 5 : Marges de reprise selon l'indice de Breslow (recommandations de l'ESMO).....	24
Tableau 6 : Traitements adjuvants disponibles en 2023.....	25
Tableau 7 : Résumé des essais cliniques validant les traitements avec AMM du mélanome	29
Tableau 8 : Effets indésirables les plus fréquents de l'immunothérapie et leur incidence	36
Tableau 9 : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	37
Tableau 10 : Profil de toxicité dans l'essai Checkmate-067	38
Tableau 11 : Recommandation de prise en charge des atteintes digestives (recommandation de l'ESMO)	42
Tableau 12 : Recommandation de prise en charge des atteintes endocriniennes (recommandation de l'ESMO)	42
Tableau 13 : Grades des toxicités hépatiques immuno-induites.....	43
Tableau 14 : Critères d'inclusion et d'exclusion	47
Tableau 15 : Critères RECIST V1.1	50
Tableau 16 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion,	53
Tableau 17 : Données d'efficacité du traitement à 12 semaines	54
Tableau 18 : Tolérance du traitement sous immunothérapie.....	56
Tableau 19 : Profil des toxicités sous immunothérapie.....	58
Tableau 20 : Analyse en sous-groupe de l'influence du TNF plasmatique à Baseline sur l'apparition d'effet indésirable.....	59
Tableau 21 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline des toxicités sous immunothérapie (résumé)	61
Tableau 22 : Effets indésirables immuno-induits et grades des toxicités.....	83
Tableau 23 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline.....	86
Tableau 24 : Profil cytokinique et lymphocytaire à 6 semaines.....	89
Tableau 25 : Profil cytokinique et lymphocytaire à 12 semaines.....	93
Tableau 26 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline des toxicités sous immunothérapie (tableau complet)	97

Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge en 2020 des mélanomes cutanés (source : GLOBOCAN)	18
Figure 2 : Incidence et mortalité du mélanome cutané en France (source : GLOBOCAN).....	19
Figure 3 : Estimation des taux de mortalité standardisés sur l'âge en 2020 des mélanomes cutanés (source : GLOBOCAN).....	20
Figure 4 : Taux de survie selon la classification AJCC 8 ^e édition.....	22
Figure 5 : Survie spécifique des patients atteints de mélanome stade III selon l'AJCC 8 ^e édition	22
Figure 6 : Evolution thérapeutique dans le mélanome	26
Figure 7 : Réactivation des lymphocytes T et cibles de l'immunothérapie	30
Figure 8 : Exhaustion lymphocytaire	31
Figure 9 : Réactivation lymphocytaire T.....	32
Figure 10 : Etapes d'activation des lymphocytes.....	33

Figure 11 : Polarisation des lymphocytes T CD4+ naïfs dans le micro environnement tumoral	34
Figure 12 : Schéma des effets indésirables les plus fréquents de l'immunothérapie	35
Figure 13 : Délai d'apparition des effets indésirables sous immunothérapie	39
Figure 14 : Toxicité par organe dans le temps sous Immunothérapie	39
Figure 15 : Eruption morbiliforme immuno-induite.....	40
Figure 16 : Réaction lichénoïde sous immunothérapie	40
Figure 17 : Réaction vitiligoïde.....	40
Figure 18 : Dermatoses bulleuses et toxidermies sévères	41
Figure 19 : Algorithme de prise en charge des PID sous immunothérapie	44
Figure 20 : Schéma du protocole de l'étude MELAN-F α	48
Figure 21 : Schéma de l'étude MELANF-a	49
Figure 22 : Principe du dosage Meso Scale Discovery	50
Figure 23 : Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux.....	51
Figure 24 : Survie sans progression (n=59).....	55
Figure 25 : Proportions lymphocytaires chez les patients indemnes d'effet indésirable immuno induit	63
Figure 26 : Proportions lymphocytaires chez les patients ayant eu au moins un effet indésirable immuno inuit	63
Figure 27 : Polarisation des lymphocytes CD4+ naïfs en T helper (Th).....	65
Figure 28 : Nomogramme de Fagan.....	68
Figure 29 : Nomogramme multivariés prédisant le risque de développer un diabète de type 2.....	68

**PROFIL CYTOKINIQUE ET LYMPHOCYTAIRE
ASSOCIÉS AUX TOXICITÉS SOUS
IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES MÉLANOMES
MÉTASTATIQUES**

I. Introduction

I. Généralités

1) Incidence et taux de mortalité

Le mélanome cutané est un cancer de la peau qui se développe sous la dépendance de l'exposition aux rayons ultraviolets. Selon les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il y avait environ 324 000 nouveaux cas de mélanome cutané dans le monde en 2020 (1).

Sur la Figure 1 qui représente la répartition spatiale du taux d'incidence standardisée, nous observons une orientation selon un gradient nord-sud dans l'incidence du mélanome cutané. Cela provient du fait que les populations vivant dans les régions les plus proches de l'équateur sont moins touchées que celles vivant dans les régions plus éloignées ce qui est dû en grande partie à la quantité de rayonnement UV reçue en raison de l'angle plus direct du soleil.

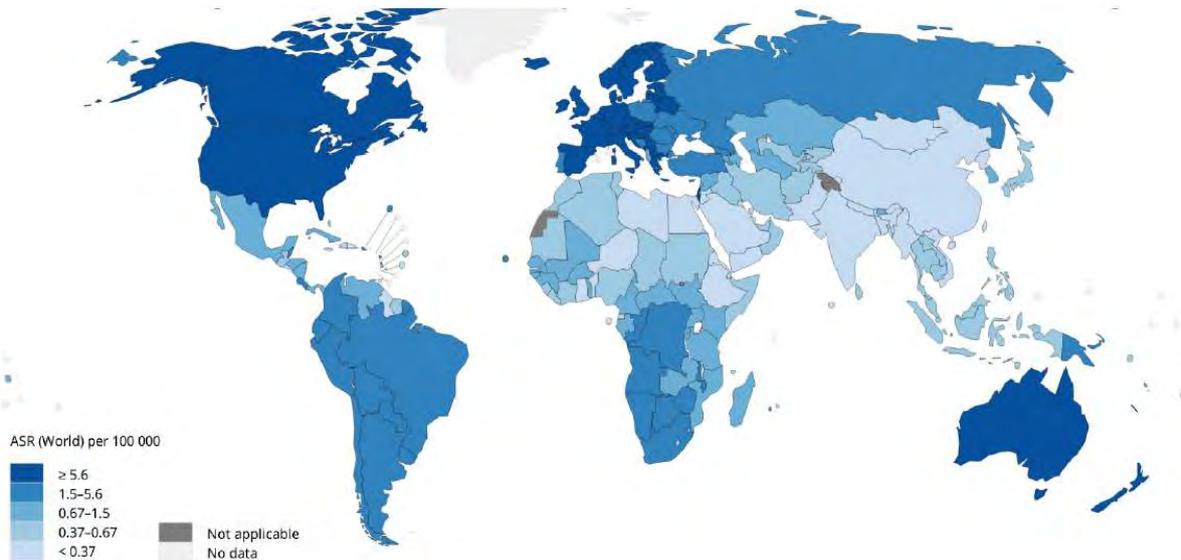


Figure 1 : Taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge en 2020 des mélanomes cutanés (source : GLOBOCAN)

En France, le mélanome cutané est classé 8^e au rang des cancers chez l'homme et au 6^e rang chez la femme et représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers. En 2020, ce sont près de 15 500 nouveaux cas de mélanomes cutanés qui ont été recensés, et ce nombre ne cesse de croître (1). Selon Santé Publique France (2), le mélanome est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, avec un taux d'incidence standardisé de 14,3 pour 100 000 femmes et 11,3 pour 100 000 hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans chez la femme et de 66 ans chez l'homme, cependant une augmentation du nombre de cas chez les jeunes adultes ces dernières années est observée. C'est le cancer pour lequel le nombre de nouveaux cas par an (incidence) augmente le plus. En effet, depuis une trentaine d'années, l'incidence se majore de 4 % par an chez l'homme et de 2,7 % chez la femme. Chez l'homme, le nombre de cas incidents de mélanome cutané a été multiplié par 5 (+371 %) entre 1990 et 2018 (cf. Tableau 1). La Figure 2 illustre cette augmentation de l'incidence avec une stabilisation de la mortalité mais tout de même une surmortalité observable chez l'homme.

Il est à noter que l'augmentation de l'incidence pourrait être, entre autres facteurs, la conséquence d'une amélioration des techniques de dépistage ; permettant de diagnostic des formes in situ (3).

Les formes familiales, c'est-à-dire lorsque plusieurs membre d'une même famille sont atteint, représentent 5-10 % des cas avec un risque relatif allant de 2 à 60 (4), risque qui dépend du nombre de cas et du degré d'apparentement (5).

Tableau 1 : Incidence et mortalité du mélanome cutané en France

	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	1 676	2 349	2 973	4 049	5 276	6 790	7 886
Femme	2 642	3 288	3 981	4 950	5 903	6 945	7 627
MORTALITÉ							
Homme	486	586	691	813	925	1 055	1 135
Femme	488	568	635	698	750	812	840
MORTALITÉ OBSERVÉE							
Homme	500	568	706	799	970	1 020	-
Femme	499	571	643	713	818	807	-

5

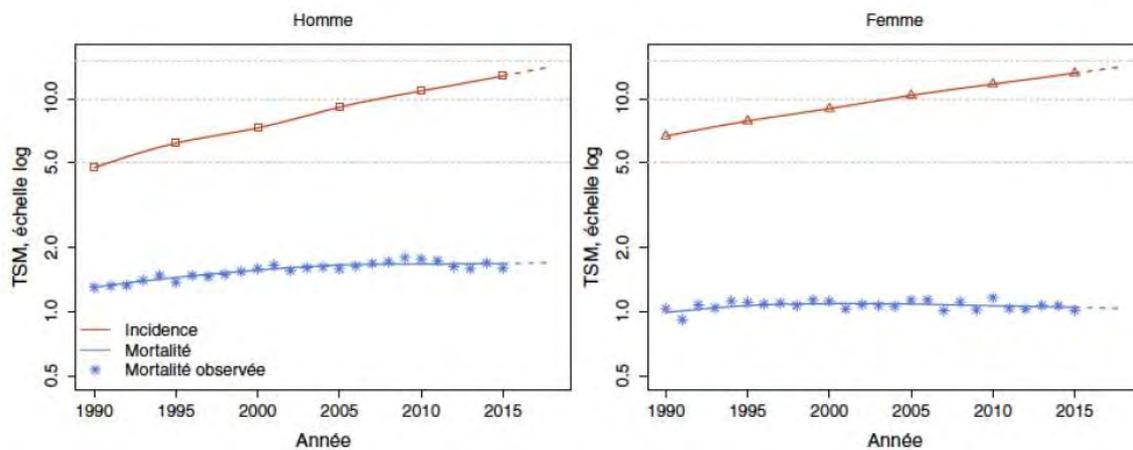


Figure 2 : Incidence et mortalité du mélanome cutané en France (source : GLOBOCAN)

10

En 2020, comme le montre la Figure 3, le mélanome a été responsable de 1975 décès en France et de 57 043 décès au niveau mondial. Le pronostic est directement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Il est conditionné par l'épaisseur de la tumeur mesurée selon l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération, la présence de cellules au sein des ganglions lymphatiques et de métastases à distance (6,7). Ces caractéristiques sont utilisées pour décrire la sévérité de la maladie.

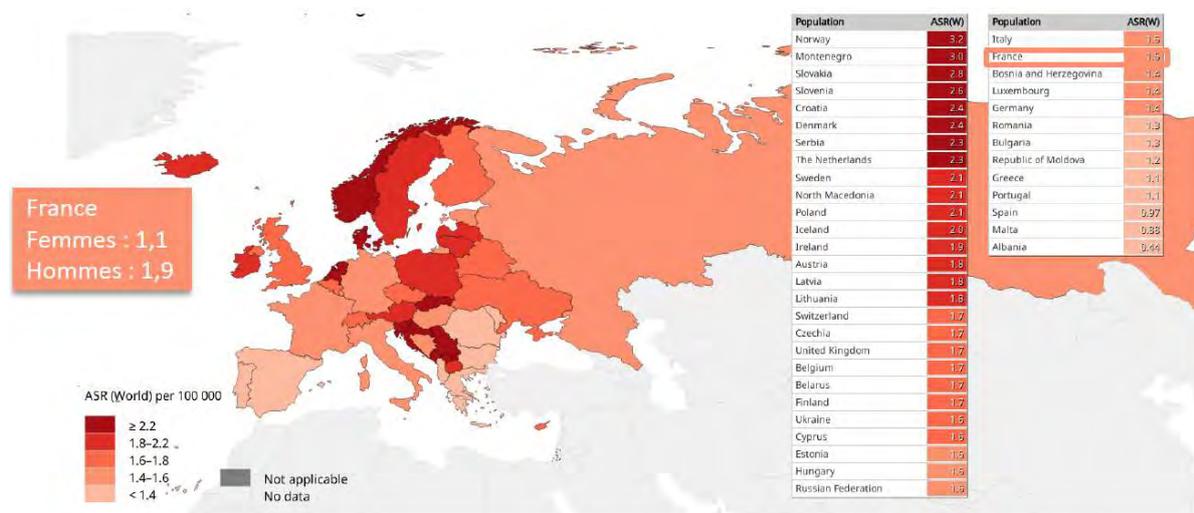


Figure 3 : Estimation des taux de mortalité standardisés sur l'âge en 2020 des mélanomes cutanés (source : GLOBOCAN)

5 Actuellement, la sévérité est évaluée par la classification TNM (Tableau 2) et le score AJCC 8^e édition (American Joint Commission on Cancer) (cf. Tableau 3) allant des formes localisées aux maladies métastatiques, avec cependant une évolution non linéaire du risque selon les stades (8,9).

Tableau 2 : Classification TNM (8^e édition)

T : tumeur	N : ganglions	M : métastases
<p>T1 : Breslow < 1 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - a, < 0,8 mm sans ulcération - b, 0 – 8 mm (ulcération < 0,8 mm) <p>T2 : Breslow 1,01 à 2 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : sans ulcération - b : avec ulcération <p>T3 : Breslow 2,01 à 4 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : sans ulcération - b : avec ulcération <p>T4 : Breslow > 4 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : sans ulcération - b : avec ulcération 	<p>N0 : pas de ganglions envahis</p> <p>N1 : 1 ganglion ou métastases régionales intralymphatiques sans métastases ganglionnaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : micrométastases - b : macrométastases - c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire <p>N2 : 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralymphatiques avec métastases ganglionnaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : micrométastases - b : macrométastases - c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire <p>N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : micrométastases - b : macrométastases - c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires 	<p>M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : taux de LDH normal - 1 : taux de LDH élevé <p>M1b : métastase(s) pulmonaire(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : taux de LDH normal - 1 : taux de LDH élevé <p>M1c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : taux de LDH normal - 1 : taux de LDH élevé <p>M1d : métastases associées au système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : taux de LDH normal - 1 : taux de LDH élevé

Tableau 3 : Classification AJCC (8^e édition)

Mélanome localisé N0/M0	Métastases régionales M0	Métastases à distance M1
Stade 0 : Tis Stade IA : T1a ou T1b Stade IB : T2a Stade IIA : T2b ou T3a Stade IIB : T3b, T4a ou T4b	Stade IIC : T0, N1b et N1c Stade IIIA : T1a–b à T2a ; N1a ou N2a Stade IIIB - T0, N2b, N2c, N3b, ou N3c - T1a–b à T2a ; N1b–c ou N2b - T2b–T3a ; N1a–N2b Stade IIIC - T1a–T3a N2c ou N3a–c - T3b–T4a tout N ≥N1 - T4b ; N1a–N2c Stade IIID : T4b ; N3a–c	Stade IV : tout T, tout N : M1

5 La 8^e édition de l’AJCC a démontré une meilleure concordance avec un standard de référence par rapport à la 7^e édition de l’AJCC (54 % (IC à 95 % : 51–57 %) contre 44 % (Intervalle de Confiance IC à 95 % : 41–48 %)) (10). Cependant, lors de la création de la base de données servant à réaliser ce travail de thèse, la sévérité reposait sur la version précédente datant de 2009 de l’AJCC. La 7^e édition de l’AJCC est détaillée dans le Tableau 4 et sera donc la référence pour la suite de la thèse.

Tableau 4 : Classification AJCC (7^e édition)

Mélanome localisé N0/M0	Métastases régionales M0	Métastases à distance M1
Stade 0 : Tis Stade IA : T1a ou T1b Stade IB : T1b ou T2a Stade IIA : T2b ou T3a Stade IIB : T3b ou T4a Stade IIC : T4b	Stade IIIA : tout T1-4a ; N1a ou N2a Stade IIIB : - tout T1-4a : N1b, N2b, N2c - T1-4b : N1a, N2b Stade IIIC : - T1- 4b : N1b, N2b, N2c - toutT : N3	Stade IV : tout T, tout N : M1

10 En effet, les courbes de survie des stades IIC témoignent d’une évolution plus péjorative de la maladie que les stades IIIA représenté dans les Figure 4 et Figure 5 ce qui atteste que l’extension ganglionnaire histologique du mélanome n’est pas nécessairement le signe d’une évolution plus défavorable (7). En outre, de plus en plus d’éléments suggèrent que la propagation lymphatique ne serait pas une condition préalable indispensable à la formation de métastases hématogènes (11). Dans le cas du mélanome de stade IIC, une des pistes de recherche envisagée est le lien possible entre la profondeur de Breslow et un taux de survie plus faible des patients supposant qu’il y ait propagation métastatique par extension directe dans la vascularisation sanguine locale plutôt que lymphatique.

15

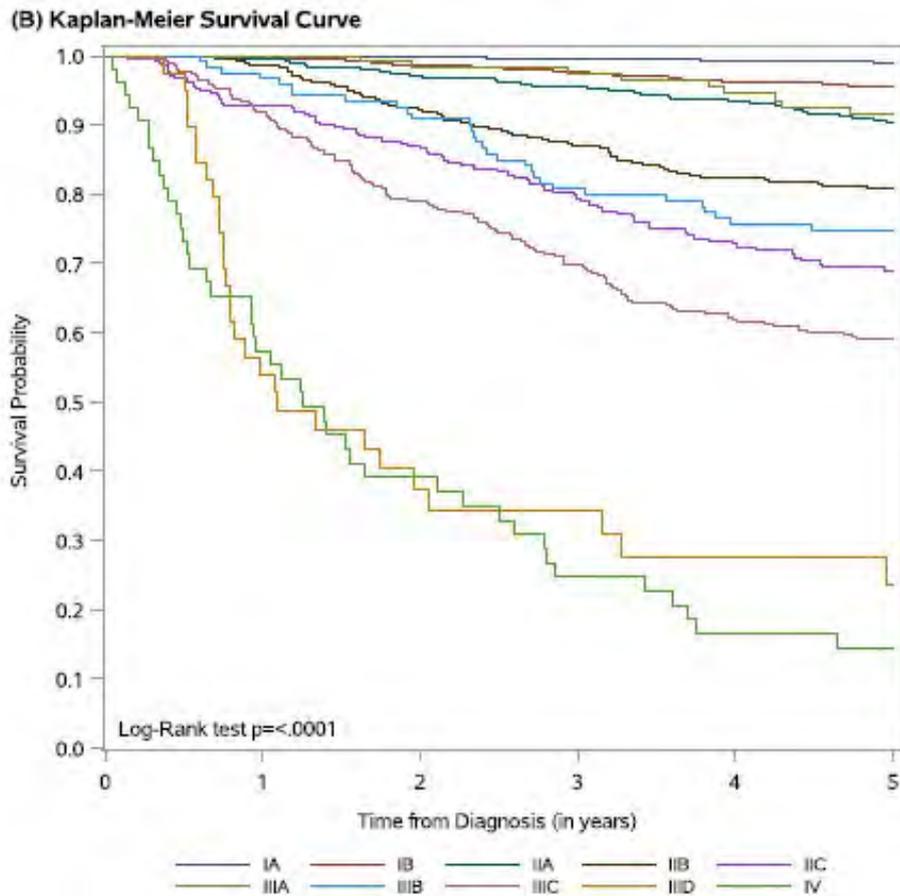


Figure 4 : Taux de survie selon la classification AJCC 8e édition

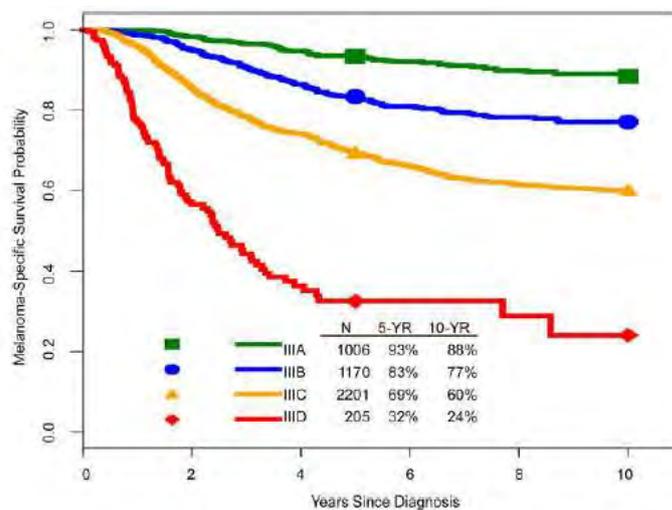


Figure 5 : Survie spécifique des patients atteints de mélanome stade III selon l'AJCC 8e édition

5 Si l'indice de Breslow est de moins de 1 mm, le taux de survie à 5 ans est de 95 % et reste donc le principal facteur pronostique, démontrant ainsi l'intérêt d'un diagnostic précoce des lésions.

De cette classification découle une évaluation du risque statistique de survie qui peut se calculer à 1 an, 2 ans, 5 ans ou encore 10 ans. Ces informations ont permis la création d'un outil simple à la disposition des médecins¹ afin d'adapter leur prise en charge.

5 2) Profil moléculaire des mélanomes

Historiquement, les mélanomes étaient distincts par une classification anatomoclinique comprenant les mélanomes superficiels extensifs (SSM), nodulaires (NM), de Dubreuilh (LM) et acro-lentigineux (ALM). De plus en plus, les classifications évoluent vers une classification génomique du mélanome avec des mutations somatiques, et non transmises génétiquement, constituant des cibles thérapeutiques potentielles (12–14) :

- Environ 50 % des mélanomes présentent des mutations du gène BRAF (mutations du codon 600, V600E ou V600K principalement) de la voie des MAP-kinases impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire (15). Ces mutations prédominent chez les patients plus jeunes et autorisent un traitement par thérapie ciblée (détaillé ci-dessous).
- 15 - Chez 15-20 % des patients, principalement chez les personnes âgées, c'est la mutation N-RAS qui est présente. A noter que les mutations BRAF et NRAS s'excluent mutuellement, ces mutations pilotes entraînent une activation constitutive de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et une prolifération aberrante des cellules cancéreuses chez environ 70 % des patients.
- 20 - Les mutations NF1 par perte de fonction représentant 15 % des mélanomes.
- Il existe un sous type de profil mutationnel non spécifique (wild-type) représentant 14 % des mélanomes qui ne présente pas de signature UV avec des autres mutations type CDKN2A (24%), PTEN (13%), KIT, SF3B1, GNA11 ou GNAQ (ces 2 dernières étant essentiellement retrouvées dans les mélanomes uvéaux) (16). Par ailleurs, les mutations c-KIT impliquées dans les voies de signalisation RAS/ERK et PI3K pouvant permettre l'utilisation spécifique d'inhibiteur de c-KIT.
- 25

D'autres voies sont activables et peuvent être recherchées par des techniques de NGS (Next Generation Sequencing) en cas d'absence de mutations classiques (17).

¹ <http://www.melanomaprognosis.net>

II. Prise en charge du mélanome

La prise en charge de cette pathologie dépend de sa sévérité. Dans cette section, nous allons décrire les grandes lignes de la prise en charge en séparant en 2 stades (1) les stades précoces correspondant au stade localisé ou avancé résécable ; (2) les stades avancés non résécables ou métastatiques.

1) Stades précoces ou localement avancés résécables

La prise en charge d'un mélanome comprend un premier temps histo-chirurgical de stadification (18). La lésion suspecte doit être retirée, sans marge, afin de confirmer le diagnostic et de mesurer l'indice de Breslow et la présence ou non d'une ulcération. Le deuxième temps comprend une reprise chirurgicale dont la taille dépend de l'épaisseur du mélanome, allant de 5 mm pour les mélanomes in situ à 20 mm pour les mélanomes dont le Breslow est supérieur à 1 mm. Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, touchant fréquemment le visage, une marge de 10 mm est recommandée mais peut être réduite à 5 mm pour des raisons anatomiques et fonctionnelles. Ces recommandations sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Marges de reprise selon l'indice de Breslow (recommandations de l'ESMO)

Epaisseur de Breslow	Marge d'exérèse recommandée
Mélanome in situ (Ptis)	5 mm
0 – 1 mm (Pt1)	10 mm
1,01 – 2 mm (Pt2)	10 – 20 mm
2,01 – 4 mm (Pt3)	20 mm
> 4 mm (Pt4)	20 mm

Cette prise en charge peut être couplée à la technique du ganglion sentinelle en cas de Breslow supérieur à 1 mm (ou 0,8 mm en cas d'ulcération) en cas d'absence de dissémination à distance. Cette technique n'a pas de valeur thérapeutique mais une valeur pronostic de stadification, prérequis pour les traitements adjuvants et dans le cadre d'essais cliniques (19). Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué en cas de ganglion sentinelle positif car il ne présente pas de bénéfice en terme de survie sans récurrence ou sur la survie globale mais peut être réalisé en cas d'atteinte ganglionnaire macro métastatique prouvée histologiquement, dans un objectif de réduction de la masse tumorale et de prévention des évolutions loco-régionales défavorables (20). Une radiothérapie complémentaire du lit du curage peut être proposée aux patients atteints de mélanome de stade III après curage en cas de patient à haut risque avec une maladie locale importante ou chez les patients dont un traitement systémique ne peut être introduit. Une étude contrôlée a montré que l'irradiation diminuait le risque de récurrence d'environ 50 % mais sans impact sur la durée sans récurrence ou sur la survie globale (21). Les métastases en transit doivent être traitées chirurgicalement ou par membre perfusé isolé (Isolated limb perfusion (ILP)) via l'injection de Melphalan, un agent alkylant, et de TNF alpha recombinant en cas d'atteinte non résécable (22–25).

Dès les stades IIB et IIC, un traitement adjuvant pour une durée théorique de 1 an est indiqué permettant une diminution des récurrences et une amélioration de la survie à 5 ans. Cette prise en charge a d'abord été validée par l'essai Keynote-054 qui a montré, en adjuvant, une réduction de 43 % du risque de récurrence par le Pembrolizumab vs placebo (HR 0,57 (0,47- 0,74)) à 2 ans pour les stades III (26). Ensuite, l'essai Checkmate-238, quant à lui, a validé l'utilisation du Nivolumab vs Ipilimumab avec une réduction de 35 % du risque de récurrence à 1 an (actualisation à 4 ans, RFS 51,7 % (Nivolumab) vs 41,2 % (Ipilimumab) ; HR : 0,71 (IC : 0,60 - 0,86)) (27,28). Puis, c'est l'essai COMBI-AD qui a validé l'utilisation de thérapie ciblée anti BRAF et anti MEK (Dabrafenib et Trametinib vs placebo) dans les

mélanomes mutés BRAF de stade IIIA, IIIB ou IIIC (AJCC 7^e édition). Cette étude a montré une survie sans récurrence de 53 % vs 39 % à 3 ans (HR 0,47 IC (0,39-0,58), p<0,001) et une survie globale à 86 % vs 77 % (HR 0,57, 95 % IC 0,42-0,79, p = 0,0006). L'actualisation à 5 ans confirme l'amélioration de la survie sans récurrence avec un RFS à 52 % vs 36 % (HR 0,51 IC (0,42 - 0,61)) (29,30). Le traitement adjuvant par anti- PD61, Pembrolizumab, pour les stades IIB et IIC est validé par l'essai Keynote-716 (31). Ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 6. Les évaluations ont été menées en intention de traiter, pour une durée théorique de 1 an mais il existe une proportion significative de patients pour lesquels le traitement a été interrompu pour toxicité ou progression.

Le choix du traitement adjuvant repose sur une balance bénéfice risque avec un risque de toxicités graves ou chroniques moins acceptable en adjuvant qu'avec une maladie métastatique.

Tableau 6 : Traitements adjuvants disponibles en 2023

Traitements autorisés	Indication	Schémas thérapeutiques
Pembrolizumab (Statut BRAF WT ou V600 muté)	Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III après résection complète	200 mg/3 semaine en IV sur 30 min 400 mg/6 semaines en IV sur 30 min
Nivolumab (Statut BRAF WT ou V600 muté)	Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV après résection complète	240 mg/2 semaine en IV sur 30 min 480 mg/4 semaines en IV sur 60 min
Dabrafenib + Trametinib (Statut V600 muté)	Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	Dabrafenib 150 mg (2 capsules de 75 mg) x 2/j en PO + Trametinib 2 mg/j en PO

Plus récemment, les atteintes loco-régionales non résecables et/ou à forte masse tumorale ont fait l'objet de stratégies d'immunothérapie néoadjuvantes prometteuses (32). Les premières études de faisabilité ont montré des taux de réponse pathologique remarquables avec l'immunothérapie néoadjuvante, associés à des taux de survie sans récurrence (RFS) plus importants dans les mélanomes résecables de stade III. Un essai randomisé de phase 2 a ainsi rapporté une réduction de 42 % du risque de survie sans événement à 2 ans avec le pembrolizumab néoadjuvant par rapport au pembrolizumab adjuvant dans le mélanome résecable de stade IIIB-D/IV (72 % contre 49 %, HR 0,58, p = 0,004) (33). Plus récemment, les essais Checkmate-238 (28,34,35) et KEYNOTE-054 (26,36,37) ont respectivement rapporté une RFS à 4 ans de 52,5 % pour le Nivolumab adjuvant et une RFS à 3 ans de 63,7 % pour le Pembrolizumab adjuvant. L'essai OpACIN-neo (38,39) a ensuite montré qu'un traitement néoadjuvant associant 2 cycles de Nivolumab 3mg/kg et l'Ipilimumab 1 mg/kg présentait des taux de réponse pathologique élevés (77%) avec une toxicité limitée, ce qui a été confirmé dans l'essai PRADO (40). Un essai randomisé de phase 3 sur l'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome résecable de stade IIIB-D, NADINA est en cours, de même que des études de faisabilité dans les maladies à haut risque de stade II. Cette stratégie néoadjuvante est aussi en cours de développement pour la thérapie ciblée dans les mélanomes résecables mutés BRAF (41,42).

2) Stades localement avancés non résecables ou métastatiques

Comme le montre la Figure 6, par le passé, différentes chimiothérapies ont été développées pour les situations métastatiques mais il existe une révolution dans le traitement du mélanome métastatique ces dernières années avec 11 AMM en 8 ans (43).

Actuellement, ces thérapeutiques (Dacarbazine, Temozolomide ou Fotémustine) ont été relayées aux dernières lignes disponibles du fait d'une faible efficacité au prix d'effets indésirables élevés. En effet, un patient sous Dacarbazine présente une durée médiane sans progression de la maladie de 10,1 mois (95 % IC, 7,0–16,5) (44,45). La survie globale de ces patients a drastiquement changé depuis l'apparition de l'immunothérapie et des thérapies ciblées.

De nos jours, la prise en charge de ces patients inclut des anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), des combinaisons d'immunothérapie (Ipilimumab + Nivolumab) et, chez les mélanomes porteurs d'une mutation BRAF, les thérapies ciblées anti BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib) combiné à des thérapies ciblées anti MEK (Cobimetinib, Trametinib, Binimetinib). Ces thérapies sont détaillées dans le Tableau 7.

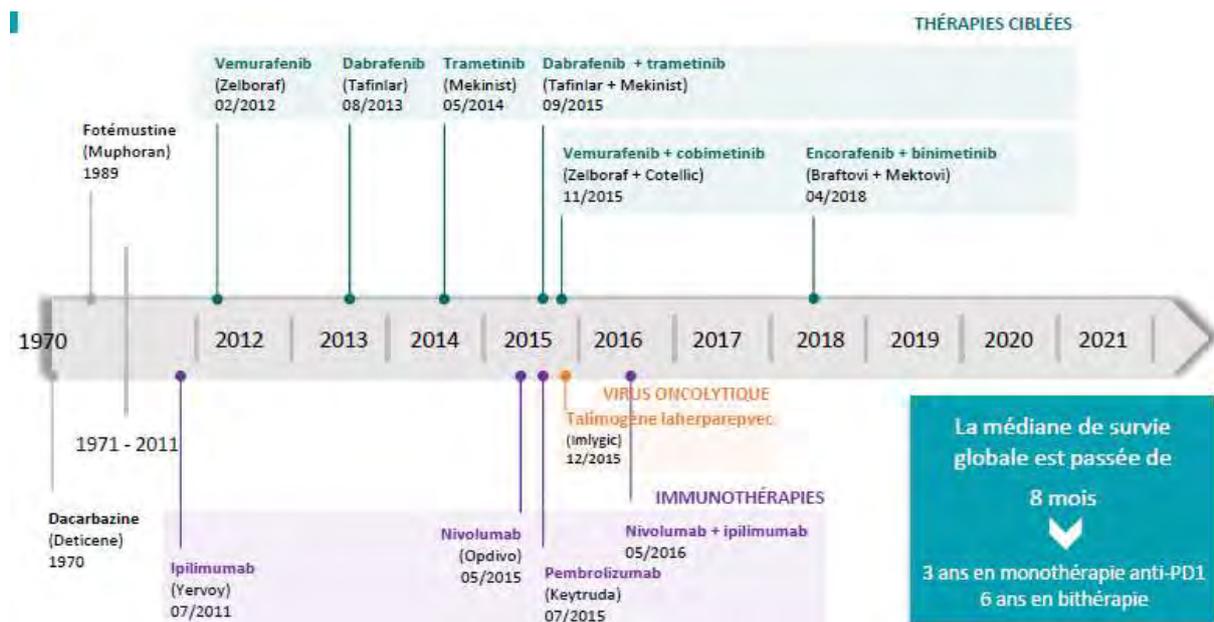


Figure 6 : Evolution thérapeutique dans le mélanome

L'essai randomisé prospectif en première ligne de traitement, CheckMate 066, a prouvé une supériorité du Nivolumab sur la chimiothérapie par Dacarbazine avec un HR de 0,42 (99,79 % IC 0,25–0,73; P<0,001) avec un HR de décès ou survie sans progression à 0,43 (95 % IC 0,34–0,56; P<0,001) (46,47). Puis, la supériorité des anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) comparé à l'Ipilimumab a été montré dans 2 essais prospectifs, respectivement CheckMate 067 (48–51) and KEYNOTE-006 (52–54). Au regard de ces différentes études, les anti PD-1 sont désormais la première ligne de traitement des patients mélanomes métastatiques quel que soit le statut mutationnel. Dans l'essai CheckMate 067 (48–51), l'ajout de l'Ipilimumab au Nivolumab montre un taux de répondeur, une durée de réponse, une

survie sans progression et une survie globale plus importante (95 % IC 38,2–non atteint après 4 ans de suivi). Cependant, la combinaison majore le risque de toxicité et ce traitement doit être discuté au cas par cas pour des patients. Le schéma de dose inversé, i.e., Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg a montré une diminution du nombre d'effets secondaires avec une survie globale comparable et peut être proposé aux patients plus fragiles mais nécessitant une double immunothérapie (55). L'association d'un anti-LAG-3, le Relatlimab, au Nivolumab est en cours de validation avec une médian de survie sans progression supérieure au Nivolumab seul dans l'essai RELATIVITY-047 (56–58) et présente une efficacité légèrement inférieure à l'inhibition anti-CTLA-4 malgré l'absence de comparaison directe Nivolumab plus Ipilimumab et Nivolumab plus Relatlimab mais avec une efficacité qui semble plus précoce et avec moins d'effets secondaires.

En cas de mutation BRAF, une autre option thérapeutique est disponible et fait appel aux inhibiteurs de BRAF et de MEK. La première bithérapie ciblée validée par l'essai co-BRIM (59,60) est le Cobimetinib plus Vemurafenib avec une amélioration de la survie globale. Cependant, cette thérapie est rapidement remplacée du fait de sa toxicité importante (61). L'essai COLUMBUS a montré la supériorité de l'association Encorafenib plus Binimetinib dans les mélanomes non résecables ou métastatiques avec une survie globale de 33,6 mois (vs 16,9 mois avec Vemurafenib seul (HR IC 95 %, 0,64-0,50)). Le taux de réponse globale (réponse complète RC+ réponse partielle RP, cf. Tableau 15) est de 64,1 % (95 % IC, 56,8-70,8) contre seulement 40,8 % avec Vemurafenib (30,62,63). Notons ici que la survie sans progression et la survie globale sont prolongées chez les patients avec une faible charge tumorale. Par la suite, la combinaison Dabrafenib plus Trametinib a été validée par les essais COMBI-d et COMBI-V (64,65).

Le choix entre immunothérapie et thérapie ciblée en première ligne est partiellement guidé par les résultats d'essais de séquence, SECOMBIT (66) et DREAMseq (67) qui suggèrent la meilleure séquence thérapeutique. Dans l'essai SECOMBIT, la survie globale à 2 et 3 ans était de 65 % (IC 95 %, 54 à 76) et 54 % (IC 95 %, 41 à 67) dans le bras traité par Encorafenib plus Binimetinib jusqu'à progression, 73 % (IC 95 %, 62 à 84) et 62 % (IC 95 %, 48 à 76) dans le bras Ipilimumab plus Nivolumab, et 69 % (IC 95 %, 59 à 80) et 60 % (IC 95 %, 58 à 72) dans le bras traité pendant 8 semaines par Encorafenib plus Binimetinib puis par Ipilimumab plus Nivolumab. La significativité de ces résultats, malgré une faible puissance, suggère fortement que l'immunothérapie doit être privilégiée tout du moins chez les patients ne présentant pas une maladie menaçante à court terme, en préservant les thérapies ciblées pour une seconde ligne ou les situations cliniques menaçantes à court terme, leur activité étant plus rapidement acquise.

Pour les patients mutés NRAS, les inhibiteurs de MEK n'ont qu'une efficacité marginale et l'immunothérapie doit être le premier choix. Les thérapies ciblées anti c-KIT et NF1 doivent être réservées en seconde ligne après l'immunothérapie chez les patients éligibles, toujours pour des raisons d'efficacité marginale.

Pour le futur, de nouvelles thérapeutiques sont en train de voir le jour. On peut notamment citer l'essai KEYNOTE-146 qui étudie le Lenvatinib (un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF) pour les mélanomes métastatiques progressant sous immunothérapie (68–70), une association nommée TACo regroupant de l'Atezolizumab (anti PD-L1), le Bevacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF) et le Cobimetinib chez les patients atteints de métastases cérébrales et réfractaire aux anti PD-1 (71). Dans une démarche encore plus personnalisée de la prise en charge, l'essai de phase 2b KEYNOTE-942 évalué l'association du Pembrolizumab à un vaccin à ARN messager chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIIB, IIIC et IIID réséqués à haut risque de

récidive et stade IV (72–74). Ce vaccin est élaboré à base d'acide ribonucléique messenger (ARNm) consistant en un seul ARNm synthétique codant jusqu'à 34 néo antigènes, conçu et produit sur la base de la signature mutationnelle unique de la séquence d'ADN de la tumeur du patient.

Tableau 7 : Résumé des essais cliniques validant les traitements avec AMM du mélanome

Thérapie	Stade de la maladie	Essai	Contrôle	Gain de survie	HR (95 %)	Toxicité
Ipilimumab + Nivolumab	Première ligne thérapeutique dans le mélanome avancé ou métastatique	<i>Phase 3 study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067)</i>	Ipilimumab PFS: 2,9 mois, OS: 19,9 mois, 3 ans OS : 34 %	PFS : 8,6 mois OS à 3 ans : + 24 %	PFS HR : 0,42 (0,35–0,51) OS HR : 0,55 (0,44–0,68)	-
Nivolumab	Première ligne thérapeutique dans le mélanome avancé ou métastatique	<i>Phase 3 study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067)</i>	Ipilimumab PFS: 2,9 mois, OS: 19,9 mois, 3 ans OS : 34 %	PFS : 4 mois OS : 17,7 mois OS à 3 ans : + 18 %	PFS HR : 0,53 (0,44–0,64) OS HR : 0,65 (0,53–0,79)	-
Cobimetinib + Vemurafenib	Première ligne thérapeutique dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur de mutation BRAF V600E	<i>A study comparing Vemurafenib versus Vemurafenib plus Cobimetinib in participants with metastatic melanoma</i>	Vemurafenib plus placebo PFS : 7,2 mois OS : 17,4 mois	PFS : 5,1 mois OS : 4,9 mois	PFS HR : 0,58 (0,46–0,72) OS HR : 0,70 (0,55–0,90)	Réduction des cancers cutanés de 9 %
Ipilimumab	Mélanome stade III en adjuvant	<i>Efficacy study of Ipilimumab versus placebo to prevent recurrence after complete resection of high-risk stage III melanoma</i>	Placebo OS : 54,4 %	OS : + 11 %	OS HR : 0,76 (0,64–0,89)	-
Dabrafenib + Binimetinib	Première ligne thérapeutique dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur de mutation BRAF V600E	<i>Dabrafenib plus Trametinib vs Vemurafenib alone in unresectable or metastatic BRAF V600E/K cutaneous melanoma</i>	Vemurafenib PFS : 7,3 mois OS à 1 an : 65 %	PFS : 4,1 mois OS à 1 an : + 7 %	PFS HR : 0,56 (0,46–0,69) OS HR : 0,69 (0,53–0,89)	Réduction des cancers cutanés de 17 %
Dabrafenib + Trametinib	Adjuvant de mélanome porteur de mutation BRAF V600	<i>Dabrafenib with Trametinib in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation positive melanoma (COMBI-AD)</i>	Placebo RFS: 16,6 mois RFS à 3 ans : 39 %	RFS : 27,9 mois RFS : + 19 %	RFS HR : 0,47 (0,39–0,58)	
Trametinib	Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E/K	<i>GSK1120212 vs Chemotherapy in advanced or metastatic BRAFV600 E/K mutation-positive melanoma</i>	Dacarbazine ou paclitaxel PFS : 1,5 mois	PFS : 3,3 mois	PFS HR : 0,45 (0,33–0,63) OS HR : non significatif	
Pembrolizumab	Adjuvant des mélanomes stade III avec atteinte ganglionnaire	<i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054)</i>	Placebo RFS à 1 an : 61 %	RFS à 1 an : + 14,4 %	RFS HR : 0,57 (0,43–0,74)	
Nivolumab	Mélanome stade IIIB/C ou IV	<i>Efficacy study of Nivolumab compared to Ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIB/c or stage IV melanoma (CheckMate238)</i>	Ipilimumab 10 mg/kg RFS à 1 an : 60,8 %	RFS à 1 an : + 9,7 %	RFS HR : 0,66 (0,53–0,81)	Moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (14,4 % vs 45,9 %)
Binimetinib + Encorafenib	Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E/K	<i>Study comparing combination of LGX818 plus MEK162 versus Vemurafenib and LGX818 monotherapy in BRAF mutant melanoma</i>	Vemurafenib PFS : 7,3 mois OS : 16,9 mois	PFS : 7,6 mois OS : 16,7 mois	PFS HR : 0,51 (0,39–0,67) OS HR : 0,61 (0,47–0,79)	
Nivolumab + Relatlimab	Première ligne thérapeutique dans le mélanome avancé ou métastatique	<i>Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in untreated advanced melanoma</i>	Nivolumab PFS : 4,6 mois	PFS : 10,1 mois	PFS HR : 0,75 (0,62–0,92)	

III. L'immunité acquise et les bases de l'immunothérapie

1) Pharmacodynamie des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI)

Comme illustré dans la Figure 7, l'Ipilimumab, un anticorps monoclonal bloquant (IgG1), interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), lequel est une molécule de costimulation négative ou point de contrôle immunitaire (immune checkpoint) des cellules T conventionnelles qui se lie avec le complexe B7. L'Ipilimumab potentialise donc les cellules T en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, conduisant à une activation des cellules T, à leur prolifération et à l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes, aboutissant à la mort des cellules tumorales. Le mécanisme d'action de l'Ipilimumab est indirect, en activant la réponse immunitaire *via* les cellules T.

Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux humains (IgG4) dirigés contre le récepteur PD-1 (programmed cell death-1), localisé à la surface des lymphocytes T. Ils bloquent l'inhibition des lymphocytes T en empêchant la liaison des ligands de PD-1 (PD-L1 et PD-L2 localisés à la surface des cellules tumorales et des cellules du microenvironnement tumoral) sur le récepteur PD-1.

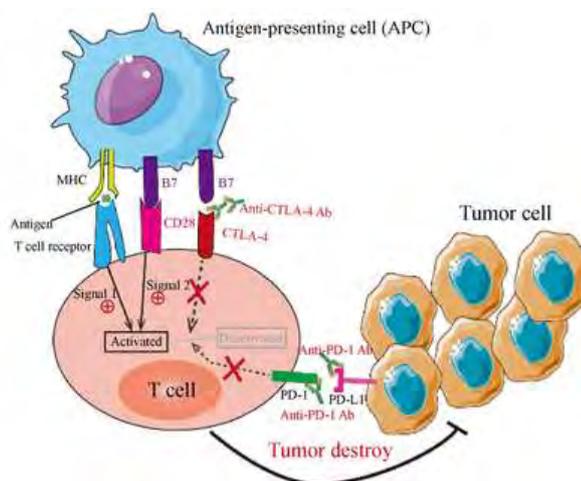


Figure 7 : Réactivation des lymphocytes T et cibles de l'immunothérapie

Ces traitements sont actuellement autorisés pour la prise en charge des mélanomes mais aussi des cancers bronchiques non à petites cellules, les carcinomes de Merkel, les cancers colorectaux dMMR, les maladies de Hodgkin, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et les cancers urothéliaux.

2) Les bases moléculaires

Le souhait, par la communauté scientifique, d'utiliser les propriétés des lymphocytes T repose sur l'identification d'antigènes spécifiques associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire adaptatif. En effet, les cellules T CD8 ont une activité cytolytique directe contre les cellules tumorales alors que les cellules T CD4 organisent la réponse immunitaire anti-tumorale (75). L'exhaustion ou épuisement des lymphocytes T, comme représentée dans la Figure 8, est le dysfonctionnement des lymphocytes T qui permet aux tumeurs de se développer. Elle se caractérise par une mauvaise fonction effectrice due à la surexpression de récepteurs inhibiteurs sur les cellules T effectrices ou mémoires. Les cellules T « exhaustées » sont dérivées de cellules qui ont initialement acquis une fonction effectrice,

mais qui deviennent progressivement silencieuses en raison de la stimulation continue des récepteurs des cellules T (TCR) par des antigènes persistants (76). Ce mécanisme d'épuisement ou exhaustion lymphocytaire est un rétrocontrôle négatif physiologique de la réponse immunitaire visant à prévenir l'auto-inflammation et l'auto-immunité. Dans le contexte du cancer, ce mécanisme contribue à l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire.

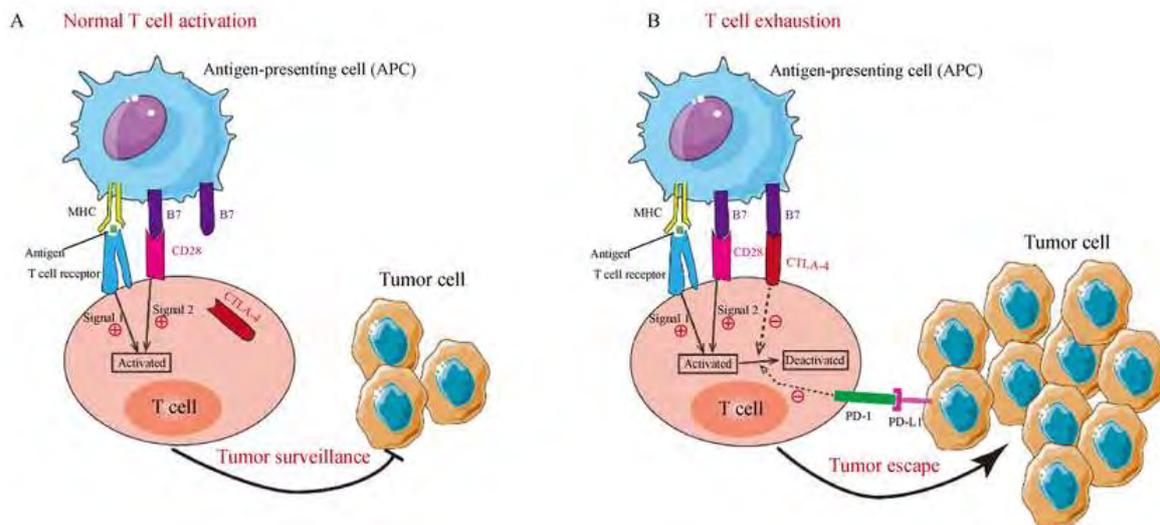


Figure 8 : Exhaustion lymphocytaire

Pour être pleinement activées, les cellules T ont besoin de deux signaux :

- Le signal primaire (signal 1) se produit lorsque le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présenté par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente un antigène tumoral et stimule le TCR (T cell Receptor) des lymphocytes T.
- Il nécessite un second signal (signal 2) qui se produit lorsqu'un co-stimulateur, comme CD28, se lie à des ligands (CD80 et CD86) à la surface des CPA, ce qui entraîne l'activation du lymphocyte T et permet d'activer ses fonctions effectrices (par exemple, l'élimination des cellules tumorales).

Les récepteurs CTLA-4, qui sont exprimés de manière constitutive sur les Tregs (lymphocyte T régulateurs) ou induits par l'activation des cellules T conventionnelles suite à l'engagement de CD28 et du TCR, partagent les mêmes ligands CD80 et CD86 que CD28. L'affinité de CTLA-4 pour CD80 et CD86 étant supérieure à celle de CD28, la signalisation CTLA-4 l'emporte sur la signalisation CD28, les cellules T deviennent épuisées. L'Ipilimumab (anti-CTLA-4) peut inverser les signaux inhibiteurs et ainsi activer le système immunitaire. La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) est une autre molécule de costimulation négative ou point de contrôle immunitaire, exprimée à la surface des cellules T qui se lie aux ligands de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) et 2 (PD-L2), qui sont exprimés dans de nombreux tissus et cellules, incluant les cellules tumorales. Le PD-1 est une molécule co-inhibitrice de la signalisation du TCR, qui peut être détectée sur les cellules T activées. Le PD-L1, un ligand de PD-1, est exprimé sur les cellules cancéreuses et les cellules du microenvironnement tumoral. L'engagement de PD-1 par PD-L1 ou PDL2 inhibe la fonction des cellules T, ce qui permet d'échapper à la tumeur (75–80). Ces mécanismes sont schématisés dans la Figure 9.

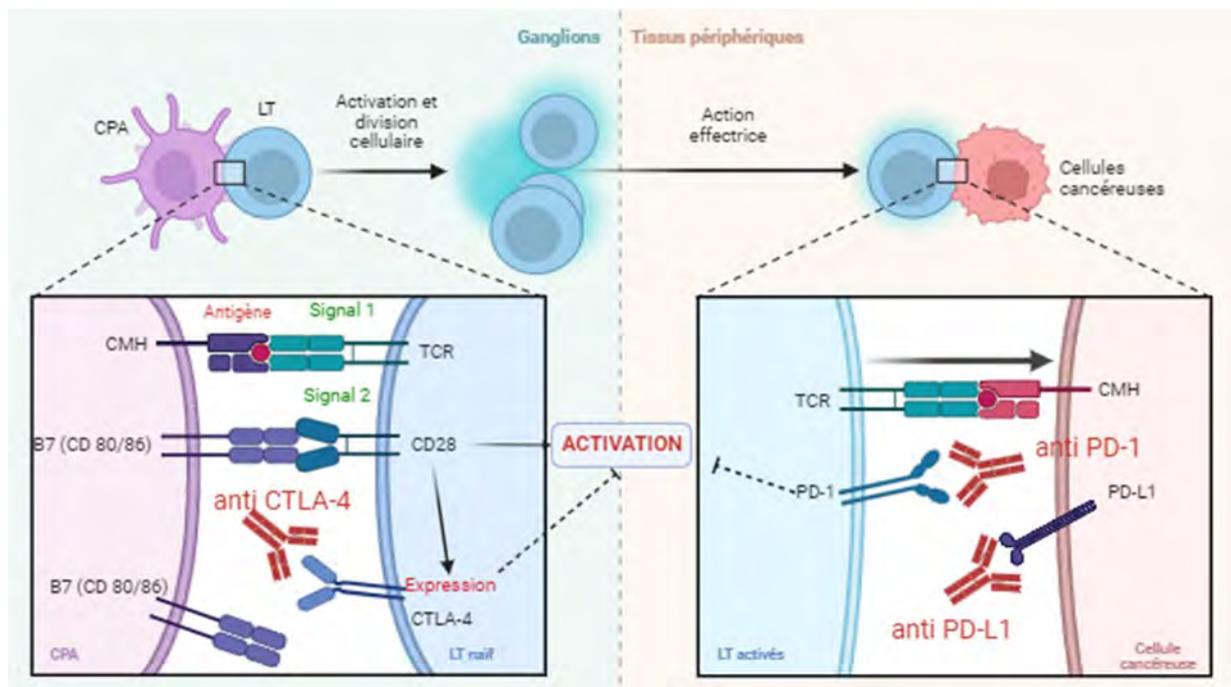


Figure 9 : Réactivation lymphocytaire T

Pour simplifier, les TCR, situés à la surface des cellules T permettent de distinguer les cellules saines des cellules cancéreuses. Les molécules de costimulation positive (comme CD28) et négative (comme PD-1 et CTLA-4) modulent l'activation lymphocytaire. Les traitements actuels ciblent les récepteurs CTLA-4 et PD-1 ou le ligand PD-L1. Tandis que le système CTLA-4/CD80/CD86 régule négativement l'activation des lymphocytes T naïfs par les CPA, principalement dans les organes lymphoïdes secondaires et PD-1/PD-L1/PD-L2 régulent négativement les lymphocytes effecteurs dans le microenvironnement tumoral. En exprimant PD-L1 à leur surface, les cellules cancéreuses sont capables d'inhiber l'activation des lymphocytes T effecteurs comme les lymphocytes T cytotoxiques. Ainsi, tandis que les anti-CTLA-4 stimuleraient les étapes précoces de l'activation lymphocytaire, les anti-PD-1 et anti-PD-L1 stimuleraient la phase effectrice. De plus, les anti-CTLA-4 pourraient inhiber les Treg qui expriment fortement CTLA-4, facilitant la réponse immunitaire anti-tumorale.

3) Activation et détermination des lymphocytes T naïfs

La différenciation des lymphocytes T (LT, dont le CD3 est le marqueur principal) naïfs en lymphocytes T CD4 ou CD8, mémoire ou effecteur est un processus complexe qui dépend de plusieurs facteurs, notamment des antigènes, des signaux de costimulation, des cytokines et des interactions cellulaires. Les lymphocytes T naïfs sont des cellules immunitaires inactives circulant dans le sang et les tissus lymphoïdes, qui lorsqu'elles rencontrent un antigène spécifique (présenté par des CPA, généralement des cellules dendritiques), interagit avec cet antigène grâce à son TCR.

On peut voir que dans la Figure 10 que les lymphocytes naïfs expriment à leur surface CD4, pour les lymphocytes T (LT) CD4+ (T auxiliaires ou T helpers) ou CD8, pour les lymphocytes T CD8+ (LT cytotoxiques). Suite à l'engagement du TCR, les LT expriment à leur surface un récepteur de haute affinité pour l'IL-2 et sécrètent l'IL-2, ce qui permet leur prolifération par expansion clonale. Ils se différencient en cellules effectrices/mémoires. Tandis que les LT centraux mémoires (T_{cm}) ont une forte capacité proliférative, les LT effecteurs mémoires (T_{em}) acquièrent progressivement leurs

fonctions effectrices pour se différencier en TemRA (Tem CD45RA+), cellules capables de sécréter fortement des molécules effectrices (cytokines pour les LT CD4+, cytokines et Granzyme B/perforine pour les LT CD8+). Suite à l'élimination des antigènes, la plupart des LT meurent par apoptose. Une petite partie des lymphocytes T (environ 5 %) deviennent des LT mémoires à longue durée de vie qui sont capables de réagir plus rapidement et vigoureusement lors d'une rencontre ultérieure avec un antigène (81,82).

5

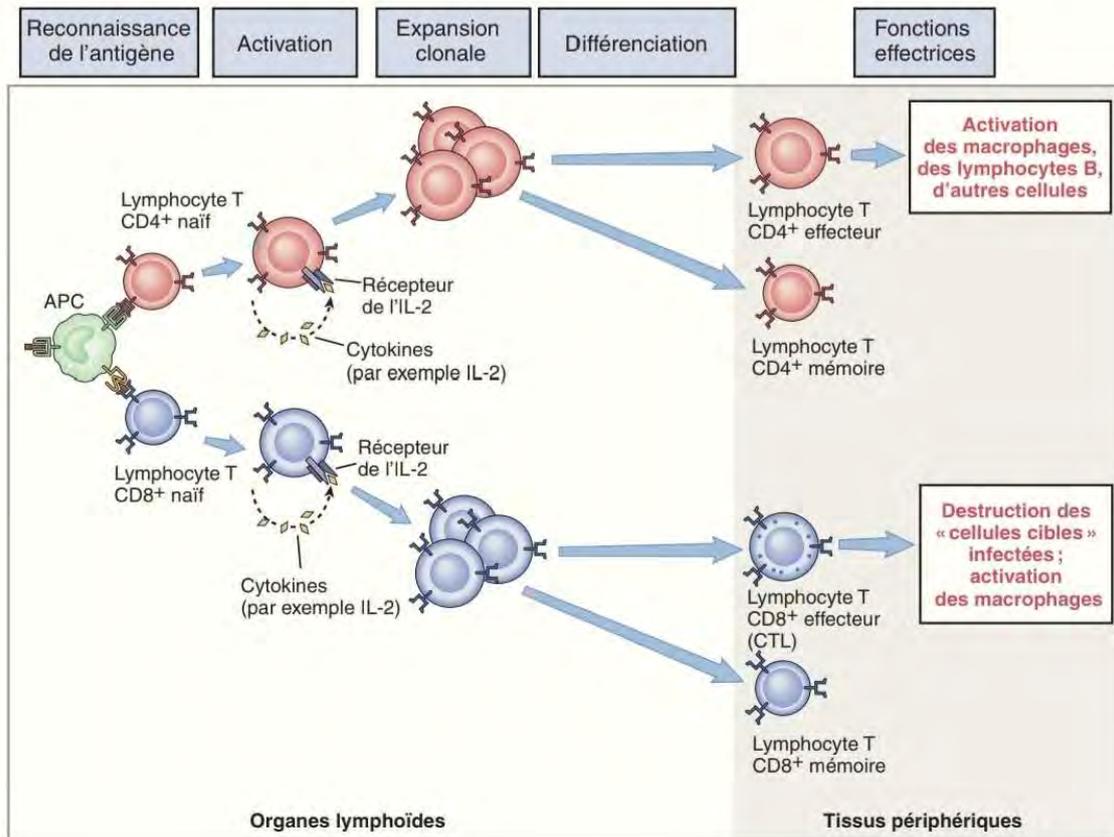


Figure 10 : Etapes d'activation des lymphocytes

4) Polarisation des lymphocytes T CD4+ naïfs

10

Il a été démontré que l'activation des TCR, la co-stimulation et la présence de cytokines spécifiques stimulent la polarisation des cellules T CD4+ naïves et leur différenciation en sous-types de cellules helper Th1, Th2, Th17, Tfh et Treg avec des domaines d'activité différents (81,83–87).

15

Alors que les cellules Th1, Th9 et Tfh (encadré bleu de la Figure 11) stimulent la réponse immunitaire antitumorale, les cellules Th2 et Treg (encadré vert de la Figure 11) vont quant à elles inhiber la réponse antitumorale et donc induire une réponse immunosuppressive pro-tumorigène. De plus, un rôle dual des cellules Th17 contribue à la complexité fonctionnelle de ce réseau.

20

Dans le cas des lymphocytes Th1, les cellules dendritiques présentent des peptides antigéniques tumoraux aux cellules Th1 par l'intermédiaire de la molécule de classe II du CMH, ce qui entraîne l'activation de la réponse immunitaire Th1. L'IFN- γ et le TNF- α sécrétés par les cellules Th1 activées agissent directement sur les cellules tumorales et induisent l'apoptose, la sénescence et l'arrêt de la prolifération. En outre, les cellules Th1 peuvent stimuler l'activation des cellules NK et des cellules B afin de renforcer les réponses immunitaires anti-tumorales. Les cellules Th1 activées sécrètent de l'IL-2

qui active directement les cellules T CD8+ exprimant l'IL-2R α , ainsi que leur prolifération et leur survie. Les lymphocytes T CD8+ vont avoir un rôle direct de reconnaissance et de destruction tumorale via la libération de cytokines et des molécules cytotoxiques telles que le perforine et la granzyme.

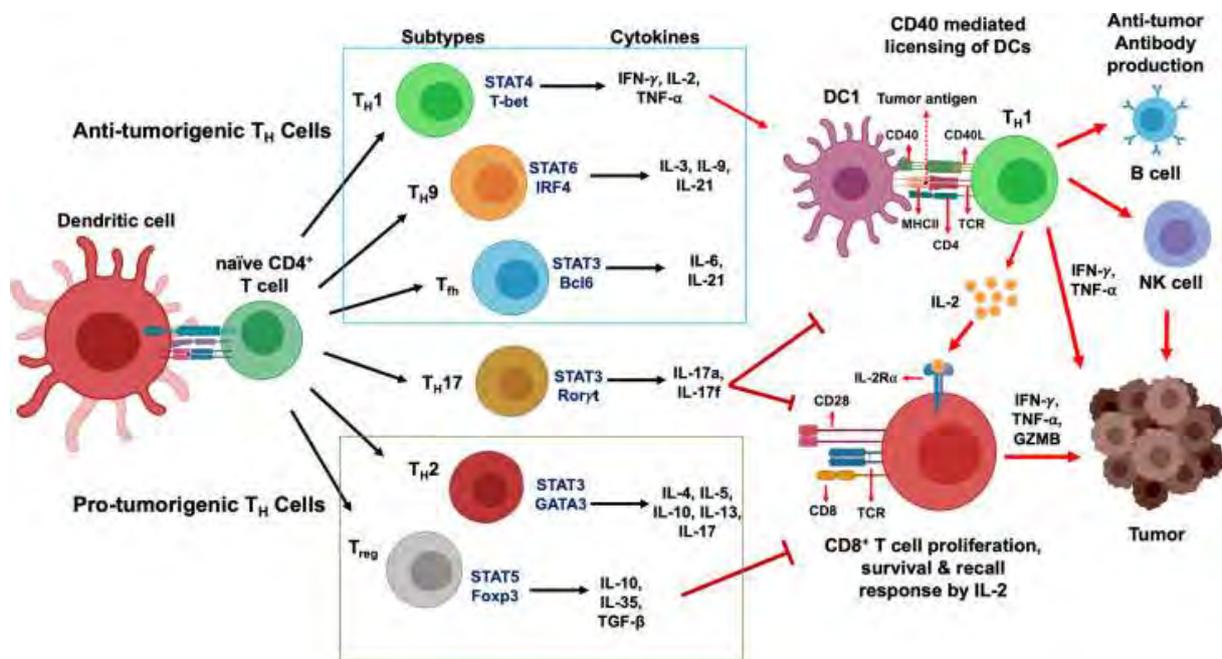


Figure 11 : Polarisation des lymphocytes T CD4+ naïfs dans le micro environnement tumoral

Dans le micro-environnement tumoral, les molécules de contrôle immunitaire, telles que CTLA-4, PD-1 et son ligand PD-L1, sont remarquablement surexprimées ce qui supprime l'activation des LT et conduit à leur épuisement (88,89). Les anticorps de PD-1 ou de PD-L1 peuvent bloquer les signaux inhibiteurs transmis aux cellules T et, par conséquent, activer la réponse immunitaire anti-tumorale. L'une des voies d'activation de cet épuisement fait appel à des facteurs solubles tels que les cytokines inflammatoires (interférons de type I (IFN)) et les cytokines suppressives, notamment l'interleukine-10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant- β (TGF β) (77).

Récemment, l'interleukine 2 (IL-2), orientant les lymphocytes en Th1 avec une action anti-tumorale, est d'ailleurs proposé comme une future option thérapeutique chez certains patients atteints de mélanome métastatique et de carcinome rénal métastatique mais son utilisation a été limitée par son profil d'effets indésirables (90).

IV. Toxicités de l'immunothérapie

Dans la littérature, la survenue d'effet indésirable semble associée à une meilleure efficacité du traitement. En effet, *Petrelli et al.* (91) a réalisé une méta analyse de patients atteints de cancer solide et traités par immunothérapie. Les patients qui ont développé des effets indésirables ont présenté un risque réduit de décès (HR=0,49, IC 95 % : 0,38-0,62 ; P<0,001) et un risque réduit de progression (HR=0,51, IC 95 % : 0,42-0,64 ; P<0,001). L'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire étant médiée par des effecteurs cellulaires lymphocytaires activés, les toxicités immunes résultent directement de l'action pharmacodynamique du traitement et doivent être interprétées comme des effets indésirables directs de l'action recherchée.

Tout traitement comporte des risques et l'immunothérapie ne fait pas exception, il est donc important de connaître les différentes toxicités de l'immunothérapie afin de pouvoir en informer les patients de toxicité potentiellement grave (92). Comme on peut le voir dans la Figure 12, la totalité des organes peuvent être touchés avec une prédilection pour la peau, le tube digestif, les glandes endocriniennes et le foie. Les différentes atteintes sont résumés dans le Tableau 8 (93,94).

5

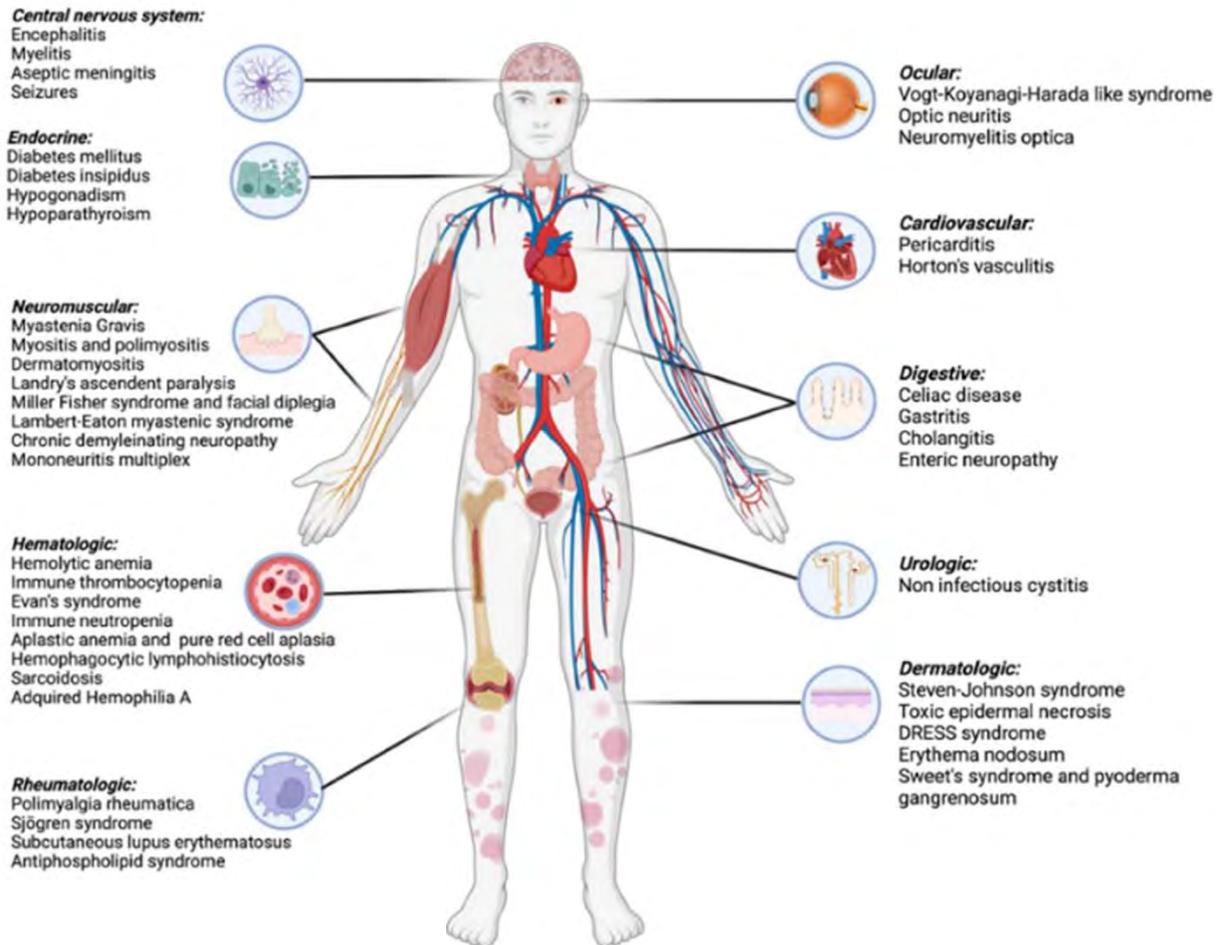
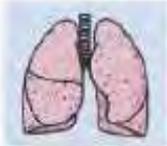


Figure 12 : Schéma des effets indésirables les plus fréquents de l'immunothérapie

Tableau 8 : Effets indésirables les plus fréquents de l'immunothérapie et leur incidence

Etiologie des toxicités	Organe	Incidence en monothérapie par anti PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti CTLA4	Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et anti PD-1/PD-L1
Pneumopathie interstitielle diffuse		De 1 à 5 %	Peu décrit	6,6 %
Atteinte cutanée		De 37,4 à 41,9 %	De 43,7 à 58,7 %	Jusqu'à 71,3 %
Atteinte endocrinienne (hypophysite, dysthyroïdie, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne)		Hypophysite < 1 % Dysthyroïdie 6-18 %	Hypophysite 1-17 % Dysthyroïdie 6 %	Hypophysite 8 % Dysthyroïdie 22 %
Diarrhées, Entérocrites		15 %	30 %	35 à 40 %
Hépatite auto immunes		5 – 10 %	<4 %	10 à 20 %
Myocardite		0,09 %	Plusieurs cas rapportés	0,027 %
Arthralgies, polyarthrite		5 %	5-10 %	Jusqu'à 10 %
Néphrite interstitielle, granulomateuse		1 %	1 %	Jusqu'à 6 %

En effet, dans l'essai de phase III CheckMate 067 (49), les effets indésirables liés au traitement sont survenus chez 300 (96 %) des 313 patients du groupe association, 270 (86 %) des 313 patients du groupe Nivolumab et 268 (86 %) des 311 patients du groupe Ipilimumab.

5 La gravité des effets indésirables est cotée de 1 à 5 selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Tableau 9) :

Tableau 9 : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	
Grade 1 :	Effet secondaire léger qui ne nécessite pas de traitement ou qui peut être traité avec des mesures simples.
Grade 2 :	Effet secondaire modéré qui peut nécessiter un traitement médicamenteux ou une modification du traitement.
Grade 3 :	Effet secondaire sévère qui nécessite un traitement urgent et une interruption temporaire du traitement.
Grade 4 :	Effet secondaire potentiellement mortel qui nécessite une hospitalisation et une interruption prolongée du traitement.
Grade 5 :	Effet secondaire mortel.

10 Les effets indésirables sévères, c'est-à-dire de grade 3, 4 ou 5, arrivent pour 16,3 % des patients sous Nivolumab, 27,3 % sous Ipilimumab et 55,0 % des patients traités par combinaison
 15 d'immunothérapie. Le taux est similaire dans l'essai Keynote 006 (53) ou dans l'essai CheckMate 067 (95) dont le profil de toxicité est détaillé dans le Tableau 10. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents étaient la diarrhée dans le groupe combinaison (29 patients (9 %) sur 313) et dans le groupe Nivolumab (9 (3 %) sur 313) et des colites dans le groupe Ipilimumab (23 (7 %) sur 311) ; l'événement indésirable de grade 4 le plus fréquent dans les trois groupes était une augmentation de la lipase (15 (5 %) sur 313 dans le groupe combiné, 10 (3 %) des 313 patients du groupe Nivolumab et 4 (1 %) sur 311 dans le groupe Ipilimumab).

Tableau 10 : Profil de toxicité dans l'essai Checkmate-067

Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 313)		Nivolumab (N = 313)		Ipilimumab (N = 311)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>					
Any treatment-related adverse event	300 (96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1 (<1)	68 (22)	5 (2)
Pruritus	112 (35)	6 (2)	67 (21)	1 (<1)	113 (36)	1 (<1)
Vitiligo	28 (9)	0	29 (9)	1 (<1)	16 (5)	0
Maculopapular rash	38 (12)	6 (2)	15 (5)	2 (1)	38 (12)	1 (<1)
Fatigue	119 (38)	13 (4)	114 (36)	3 (1)	89 (29)	3 (1)
Asthenia	30 (10)	1 (<1)	25 (8)	1 (<1)	17 (5)	2 (1)
Pyrexia	60 (19)	2 (1)	21 (7)	0	21 (7)	1 (<1)
Diarrhea	142 (45)	29 (9)	67 (21)	9 (3)	105 (34)	18 (6)
Nausea	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0	51 (16)	2 (1)
Vomiting	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
Abdominal pain	26 (8)	1 (<1)	18 (6)	0	28 (9)	2 (1)
Colitis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)	35 (11)	24 (8)
Headache	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	25 (8)	1 (<1)
Arthralgia	43 (14)	2 (1)	31 (10)	1 (<1)	22 (7)	0
Increased lipase level	44 (14)	34 (11)	27 (9)	14 (4)	18 (6)	12 (4)
Increased amylase level	26 (8)	9 (3)	20 (6)	6 (2)	15 (5)	4 (1)
Increased aspartate aminotransferase level	51 (16)	19 (6)	14 (4)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase level	60 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	5 (2)
Decreased weight	19 (6)	0	10 (3)	0	4 (1)	1 (<1)
Hypothyroidism	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (11)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
Hypophysitis	23 (7)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
Decreased appetite	60 (19)	4 (1)	36 (12)	0	41 (13)	1 (<1)
Cough	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
Dyspnea	36 (12)	3 (1)	19 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
Pneumonitis	22 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	123 (39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)	49 (16)	43 (14)

Les effets indésirables surviennent préférentiellement dans les 50 premiers jours après le début du traitement (Figure 13). Ce délai peut être raccourci en cas d'utilisation d'une bithérapie (92) mais ce risque perdure dans le temps au-delà d'un an après le traitement. De plus, la cinétique d'apparition dépend de l'organe atteint (Figure 14).

5

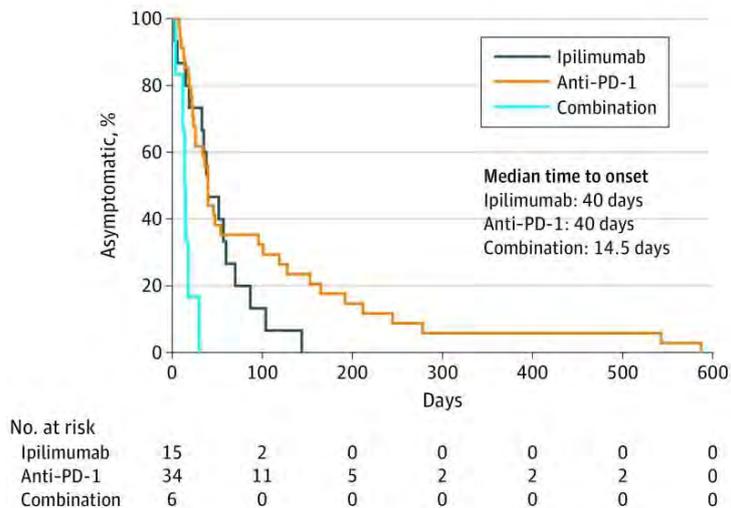


Figure 13 : Délai d'apparition des effets indésirables sous immunothérapie

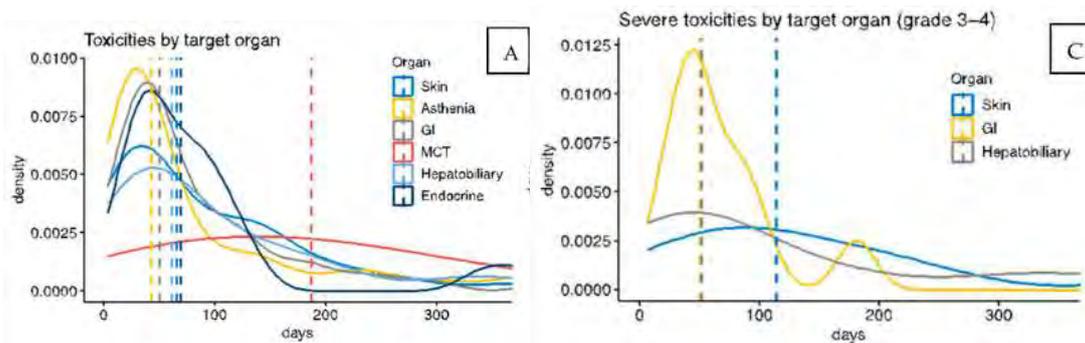


Figure 14 : Toxicité par organe dans le temps sous Immunothérapie

1) Toxicité cutanée

Prurit et éruption cutanée sont fréquents, dans 40-50 % des cas sous Ipilimumab ou anti PD-1 (96). Majoritairement peu sévère (grades 3-4 <10 %), ils apparaissent dès la 2^e semaine de traitement. Lorsqu'il existe des lésions cutanées spécifiques, il s'agit d'un rash maculo-papuleux de type morbiliforme (97,98) (Figure 15).

Peuvent aussi être provoqué par l'immunothérapie, des réactions lichénoïdes prurigineuses, faites de papules érythémato-violacées, de distribution variable pouvant s'associer à une atteinte muqueuse type lichen plan. Le délai d'apparition est très variable allant de quelques semaines à plusieurs mois (voire années) (99–101) (Figure 16).



Figure 15 : Eruption morbiliforme immuno-induite



Figure 16 : Réaction lichénoïde sous immunothérapie

- 5 Dès la 3^e semaine, peut apparaître un vitiligo (Figure 17) dans 5-10 % des cas avec une atteinte
prédominant au niveau des extrémités céphalique et des membres (102). Cette atteinte témoigne d'une
activation lymphocytaire et est un marqueur d'efficacité du traitement (103,104). A cela s'ajoute, un
risque non nul de pemphigoides bulleuses (105–107) par production d'auto anticorps dirigés contre les
protéines BP180 et BP230 avec un délai médian de 4-8 mois ou de toxidermie sévères (nécrolyse
10 épidermique toxique ou DRESS) (108–111) (Figure 18).



Figure 17 : Réaction vitiligoïde



Figure 18 : Dermatoses bulleuses et toxidermies sévères

La fréquence de ces effets indésirables augmente progressivement dans le temps avec l'exposition aux molécules.

5

2) Toxicité digestive

Sous anti-CTLA-4, la diarrhée représentait 27 à 54 % des effets indésirables avec un risque de colites dans 8 à 22 % des cas. Les perforations coliques survenaient chez 1 % des mélanomes traités et chez 6 % des cancers du rein avec un risque de décès de 0,6 à 0,8 % du fait de complications digestives sous anti CTLA-4 (26,36,112,113).

10

Depuis l'arrivée des anti PD-1, le risque de toxicités digestives a chuté avec principalement des colites aiguës, microscopiques, des inflammations gastroduodénales ou encore des pseudo obstruction (114). La prise en charge est bien codifiée, elle est détaillée dans le Tableau 11 et dépendant de la sévérité (115).

15

3) Toxicité endocrinienne

L'atteinte thyroïdienne est l'atteinte endocrinienne la plus fréquente au cours de l'immunothérapie. En effet, 50 % des patients auront au moins une modification isolée de la TSH avec un risque accru lors de la bi immunothérapie anti-CTLA-4 et anti PD-1.

20

L'atteinte hypophysaire est estimée à 4-20 % sous anti CTLA-4 avec un délai de survenu de 2 à 3 mois. Ce risque est diminué à 0,6 % sous anti PD-1/PD-L1 avec un délai moyen de 3-5 mois. Cette atteinte réalise un tableau frustré qu'il convient d'évoquer en cas d'asthénie, de fatigabilité, somnolence ou confusion, d'anorexie, nausées, vomissements diarrhées, douleurs abdominales diffuses, d'hypotension, déshydratation, tachycardie, pâleurs, sueurs, hyperthermie ou encore de crampes (115).

25

Les prises en charge sont détaillées dans le Tableau 12.

Tableau 11 : Recommandation de prise en charge des atteintes digestives (recommandation de l'ESMO)

Degré	Symptômes	Prise en charge
1	Moins de 3 selles liquides / jour de plus qu'avant le traitement, le patient se sent bien.	Médicaments anti-diarrhéiques (Lopéramide) et supplémentation en électrolytes par voie orale si nécessaire, poursuite du traitement par ICI.
2	4 - 6 selles liquides / jour de plus qu'avant le traitement, ou douleurs abdominales, ou sang dans les selles, ou nausées, ou symptômes nocturnes.	Corticoïdes per os et examens complémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie), suspension du traitement par ICI jusqu'à la disparition des symptômes.
+ mesures en cas de diarrhées/colite du 1 ^e et 2 ^e degré : boire beaucoup de liquides, éviter régime riche en fibres/lactose.		
3	Plus de 6 selles liquides / jour de plus qu'avant le traitement, ou symptômes dans l'heure qui suit le repas, ou symptômes de déshydratation, ou fièvre, ou rythme cardiaque accéléré.	Hospitalisation, corticoïdes I.V. et examens complémentaires (sigmoïdoscopie/coloscopie). Si aucune réponse aux corticoïdes, utilisation d'immunosuppresseurs (i.e. Infliximab). Le traitement par ICI doit être définitivement suspendu.
4		

Tableau 12 : Recommandation de prise en charge des atteintes endocriniennes (recommandation de l'ESMO)

5

	Symptômes	Prise en charge
Thyroïde	<p>Hyperthyroïdie (habituellement temporaire et de 1e ou 2e degré) : asymptomatique ou nervosité, anxiété, irritabilité, sauts d'humeurs, difficultés d'endormissement, sensation de chaud, faiblesse, gonflement du cou, arythmie cardiaque et/ou palpitations, convulsions, tremblements ou perte de poids.</p> <p>Hypothyroïdie (habituellement de 1e ou 2e degré) : asymptomatique ou épuisement, sensation de froid, faiblesse, prise de poids, constipation, ralentissement psychomoteur, myalgies, xérose cutanée, cheveux et ongles cassants.</p>	<p>Hyperthyroïdie symptomatique : Béta-bloquants. Si besoin, suspension du traitement par ICI jusqu'à disparition des symptômes.</p> <p>Hypothyroïdie : hormones thyroïdiennes de substitution et corticoïdes si inflammation thyroïdienne. Si besoin, suspension du traitement par ICI jusqu'à disparition des symptômes.</p> <p>Surveillance biologique régulière.</p>
Hypophyse	Hypophysite (habituellement de 1e ou 2e degré) : asymptomatique ou céphalées, diplopie, soif excessive, polyurie, symptômes associés aux dérèglements hormonaux spécifiques.	Corticoïdes per os ou I.V. et traitement hormonal de substitution approprié. Si besoin, suspension du traitement par ICI jusqu'à disparition des symptômes.

4) Toxicité hépatique

5 Dans 5-10 % des cas en cas de monothérapie (1 à 2 % de grade 3) et jusqu'à 25-30 % des cas en cas de bi immunothérapie (15 % de grade 3), une augmentation des enzymes hépatiques est possible, le plus souvent asymptomatique dont la sévérité dépend du taux circulant (cf. Tableau 13). Après élimination des diagnostics différentiels (autre origine médicamenteuse, hépatite virale, origine biliaire, hépatite alcoolique ou métastatique), la prise en charge repose sur l'arrêt de l'immunothérapie et la corticothérapie plus ou moins de l'ajout d'un immunosuppresseur (par exemple le Mycophénolate Mofétyl) (116).

Tableau 13 : Grades des toxicités hépatiques immuno-induites

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ASAT/ALAT	> ULN - 3 ULN	> 3 – 5 ULN	> 5 – 20 ULN	> 20 ULN
Bilirubine	> ULN – 1,5 ULN	> 1,5 - 3 ULN	> 3 – 10 ULN	> 10 ULN
GGT/PAL	> ULN – 2,5 ULN	> 2,5 – 5 ULN	> 5 – 20 ULN	> 20 ULN

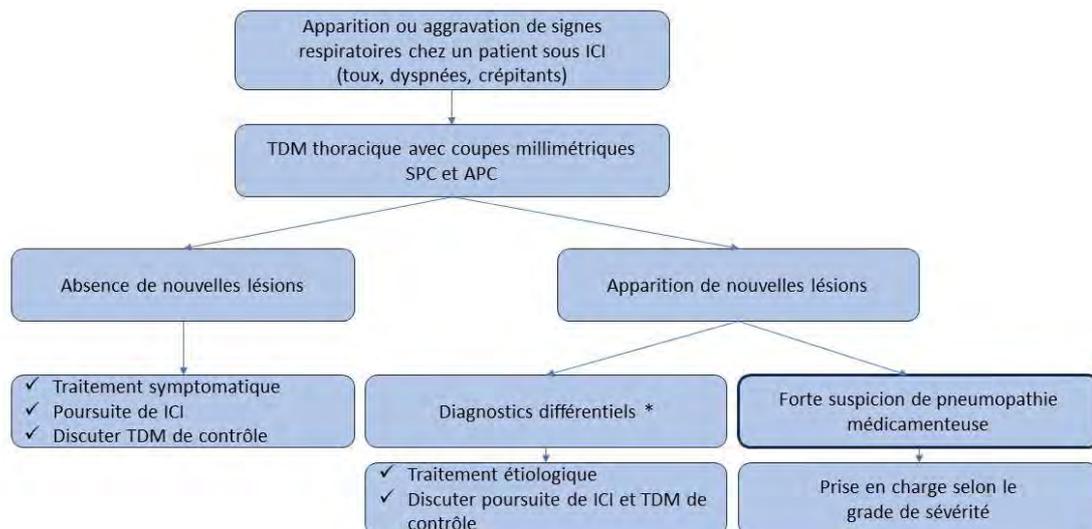
5) Toxicité cardiaque

15 La toxicité cardiaque résulte d'une infiltration lymphocytaire T importante au niveau des cardiomyocytes et du tissu de conduction du fait d'un possible épitope commun avec les cellules tumorales engendrant une réponse immunitaire inappropriée (117). La myocardite représente 0,27 % des toxicités sous bi immunothérapie et seulement 0,06 % sous Nivolumab seul (118,119). Cependant, son évolution est péjorative avec 30 à 50 % de mortalité (120). Le pic d'incidence se situe entre la première et la troisième injection et s'associe, dans plus de 50 % des cas, à une atteinte musculaire ou hépatique de grade 3-4 (121). Elle peut même s'associer à des toxicités neurologiques type myasthénie et musculaires en réalisant un « overlap syndrom » dont le pronostic est sombre (122). Sa présentation clinique est variée mais les signes d'insuffisance cardiaque gauche aiguë (dyspnée) et des douleurs thoraciques doivent alerter et faire doser la troponine et les BNP et réaliser un électrocardiogramme, puis la prise en charge fait appel aux spécialistes d'organe (123).

25

6) Toxicité pulmonaire

30 Elle représente 2,7 % des effets indésirables et 0,8 % des grades 3 ou 4. Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont la principale cause de décès dû à un événement indésirable lié à l'immunothérapie. La présentation clinique peut être trompeuse car elle peut être asymptomatique ou découverte sur dyspnée, fébricule, désaturation, SDRA, etc. Son diagnostic repose sur un algorithme détaillé dans la Figure 19. Elle est d'apparition lente et est, en règle générale, corticosensible (93,124–126).



* : embolie pulmonaire, pneumopathie infectieuse communautaire ou opportuniste, progression tumorale, insuffisance cardiaque...

Figure 19 : Algorithme de prise en charge des PID sous immunothérapie

7) Toxicité neurologique

Le syndrome de Guillain Barré est caractérisé par une démyélinisation des fibres nerveuses par les macrophages. Sous immunothérapie, il est de survenue précoce, dans les 2 premières semaines et comporte 3 phases consécutives :

(1) une phase d'extension en moins de 4 semaines avec des manifestations sensitivomotrices parfois douloureuses ;

(2) une phase de plateau de quelques mois avec un déficit moteur et sensitif d'intensité variable ;

(3) une phase de récupération.

C'est une toxicité grave à l'immunothérapie avec un risque de décès de l'ordre de 5 % et de séquelles définitives de 15 %. Son traitement repose sur les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques et les corticoïdes (127). D'autres manifestations neurologiques, plus rares, ont été décrites.

8) Prise en charge des toxicités

La prise en charge des toxicités fait appel en premier lieu à des corticoïdes haute dose puis selon les organes, à des immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique. On peut ainsi citer l'utilisation d'anti TNF alpha comme l'Infliximab, une IgG1 monoclonale chimérique, ou bien du Vedolizumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ humaine. Cette molécule est un des traitements disponibles dans la rectocolite hémorragique ou dans la maladie de Crohn (43,115).

Du fait d'une prise en charge reposant sur une corticothérapie plus ou moins prolongée associé parfois à des immunosuppresseurs, se pose la question d'une majoration du risque infectieux mais aussi du risque carcinologique. En effet, l'effet immunosuppresseur des corticostéroïdes pourrait réduire l'efficacité du blocage PD-1/PD-L1. Cette hypothèse se base sur une étude rétrospective regroupant 2 cohortes de 650 patients atteints d'un cancer du poumon traité par immunothérapie. Les patients ayant

reçu au moins 10 mg par jour d'équivalent Prednisone avaient de manière significative une diminution du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale (128,129).

De plus, la survenue d'une toxicité grade 3 ou 4 est une contre-indication théorique à la reprise de l'immunothérapie et par exemple, dans l'essai de phase III CheckMate 067, les effets indésirables conduisaient à un arrêt du traitement dans 7,7 % des cas sous Nivolumab, 14,8 % sous Ipilimumab et jusqu'à 36,4 % sous bi immunothérapie (95,130) et est donc une perte de chance pour le patient.

V. Vers la création d'un profil cytokinique et lymphocytaire ?

Les médecins et les biologistes se sont donc demandés s'il était possible de prédire ces toxicités. La découverte de biomarqueurs prédisant à ces toxicités est en pleine expansion. Il a été déjà rapporté que l'augmentation du nombre d'éosinophiles cutanées ou sanguin était associé à une majoration des toxicités dans les mélanomes métastatiques traités par immunothérapie (131). Des cytokines pro-inflammatoires ont aussi été corrélées dans la littérature à la survenue d'effets indésirables (132). En effet, une augmentation du taux d'interleukine 17 (IL 17) ou une diminution du taux d'interleukine 10 (IL 10) est associée de manière significative à la survenue d'une colite sous Ipilimumab (133,134). Une élévation du taux d'interféron gamma avant traitement joue un rôle de biomarqueur positif dans la survenue d'effets indésirables (135) alors que IL-8, IL-6 ou TGF β sont considérés comme des biomarqueurs négatifs (136–138). Plus récemment, une équipe de chercheur australien a développé un score comprenant onze cytokines (G-CSF, GM-CSF, Fractalkine, FGF-2, IFN, IL-12p70, IL-1a, IL3 1B, IL-1RA, IL-2, IL-13), nommé CYTOX, qui est un score spécifique de toxicité. Ce score est prédictif d'effet indésirable sévère sous bi immunothérapie pour des patients atteints de mélanomes (137). De nombreuses études ont déjà porté sur des cytokines prédictives de réponse au traitement et donc de survie (136,139,140). Ce concept a déjà été étendu à d'autres cancers comme les cancers du poumon à petites cellules (141). La prévision des toxicités joue donc un rôle majeur dans la prise en charge du patient avec un réel impact sur la survie du patient, des potentielles séquelles et le coût pour la société.

VI. Objectifs de thèse

Nous avons vu que le pronostic des patients atteints de mélanome a drastiquement évolué depuis l'apparition de thérapeutiques innovantes reposant sur l'immunothérapie (anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) et sur les inhibiteurs de BRAF et MEK en cas de mutation BRAF V600. L'immunothérapie repose sur une reprogrammation du système immunitaire et en particulier des lymphocytes T devenu, *via* des mécanismes complexes, tolérant aux cellules tumorales.

Cette reprogrammation immunitaire engendre la destruction des cellules cancéreuses mais aussi une activation lymphocytaire responsable, chez une partie des patients, d'effets indésirables immuno-induits pouvant entraîner un arrêt précoce du traitement ainsi que des hospitalisations prolongées, des séquelles coûteuses pour la société voire dans de rares cas, des décès. La question se pose de pouvoir prédire ces effets indésirables de manière anticipée afin d'adapter la surveillance, le traitement ou bien de contre indiquer le traitement en cas de risque important de toxicités chez des patients qui bénéficient d'une alternative thérapeutique plus sûre.

De plus en plus d'études se penchent sur l'identification de marqueurs biologiques, facilement dosables en routine, présents avant tout traitement et appartenant aux mécanismes d'activation lymphocytaire en se fondant sur une hypothèse, celle d'un terrain auto inflammatoire latent prédisposant à la survenue de toxicité et qui serait révélé par l'immunothérapie.

Nous avons donc pour objectif, par ce travail de thèse, d'approfondir ce sujet en tentant de décrire un profil lympho-cytokinique à risque de toxicité sous immunothérapie dans les mélanomes métastatiques et d'en comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents.

II. Méthodes

I. Base de données MELAN-F α

Nos analyses statistiques se fondent sur une analyse ancillaire des données extraites de la base MELAN-F α .

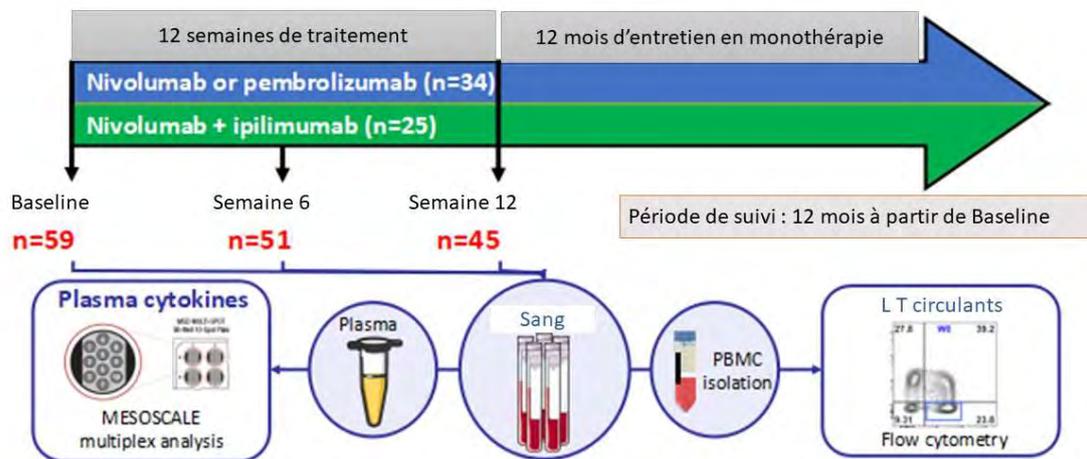
5 MELAN-F α (NCT03348891) est une étude de vie réelle translationnelle (i.e. qui se situe entre la recherche fondamentale, dont le travail consiste à comprendre les mécanismes à l'origine du développement d'un cancer, et la recherche clinique qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de nouveaux traitements sur les patients) sur une cohorte prospective. Elle est multicentrique avec des patients provenant de l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole (IUCT-O) (France), de 10 l'hôpital Universitaire de Montpellier (France) et de l'hôpital Universitaire de Lille (France).

15 Elle incluait des patients âgés d'au moins 18 ans à l'inclusion, ECOG de 0 à 2, atteint d'un mélanome cutané ou muqueux prouvé histologiquement. Ces mélanomes devaient être métastatiques ou non résecables (stades III c ou IV, M1a à c selon la classification AJCC de 2009) avec une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. Au moins un site métastatique devait être accessible pour une biopsie à l'inclusion. Les critères d'inclusion supplémentaires sont détaillés dans le Tableau 14. Les patients inclus l'étaient indépendamment du statut de la mutation BRAFV600, bien qu'il soit nécessaire de le documenter.

Tableau 14 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ol style="list-style-type: none">1. Âge \geq18 ans au moment de l'entrée dans l'étude.2. Patient atteint d'un mélanome métastatique et/ou non résecable histologiquement prouvé (stade IIIc-IV, M1a-c selon AJCC 7^e édition), y compris le mélanome des muqueuses.3. Patient pour lequel un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (Nivolumab seul, pembrolizumab seul ou Nivolumab + Ipilimumab) a été décidé.4. Les sujets sont inclus quel que soit leur statut mutationnel BRAFV600. Le statut de mutation BRAFV600 doit être documenté.5. Le patient doit n'avoir jamais reçu de traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire pour une maladie localement avancée et/ou métastatique (c'est-à-dire qu'il n'a pas reçu de traitement antérieur par ICI et que le traitement actuel par ICI n'a pas encore commencé).6. État de performance ECOG 0-2.7. Espérance de vie d'au moins 3 mois.8. Patient apte à participer et prêt à donner son consentement éclairé avant l'exécution de toute procédure liée à l'étude et à se conformer au protocole de l'étude.9. Patient affilié à une caisse d'assurance maladie en France.	<ol style="list-style-type: none">1. Patiente enceinte ou allaitante.2. Mélanome uvéal.3. Toute condition contre-indiquant les procédures d'échantillonnage requises par le protocole.4. Toute situation psychologique, familiale, géographique ou sociale, selon le jugement de l'investigateur, susceptible d'empêcher la délivrance d'un consentement éclairé ou le respect de la procédure de l'étude.5. Toute maladie grave ou non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, une infection active ou en cours.6. Patient ayant perdu sa liberté par décision administrative ou judiciaire ou qui est sous tutelle.

Pour chaque patient, des prélèvements sanguins étaient collectés à l'inclusion, à 6 semaines puis à 12 semaines. De plus, si cela était possible, du matériel tumoral était prélevé à l'inclusion et à 12 semaines (Figure 20).



5

Figure 20 : Schéma du protocole de l'étude MELAN-Fa

II. Critères de jugement principal et secondaire

Dans l'étude princeps, le critère d'évaluation principal était d'évaluer l'impact de l'évolution des taux plasmatiques de TNF α entre la ligne de base et la semaine 12 pour identifier les patients présentant une maladie non progressive à 12 semaines, évaluée selon les critères RECIST V1.1. Cette capacité était évaluée par l'aire sous la courbe ROC (ROC Curve).

Dans la littérature, le taux de non progression à 12 semaines avait été estimé entre 30 % et 40 %. L'inclusion de 60 patients a permis d'estimer un intervalle de confiance à 95 % d'une aire sous la courbe ROC égale à 0,80 avec une précision de +/-13,5 % (Obuchowski, 1998). Cependant, un patient a été inclus à tort et a donc été retiré des analyses suivantes donnant donc une population à l'étude de 59 patients.

15

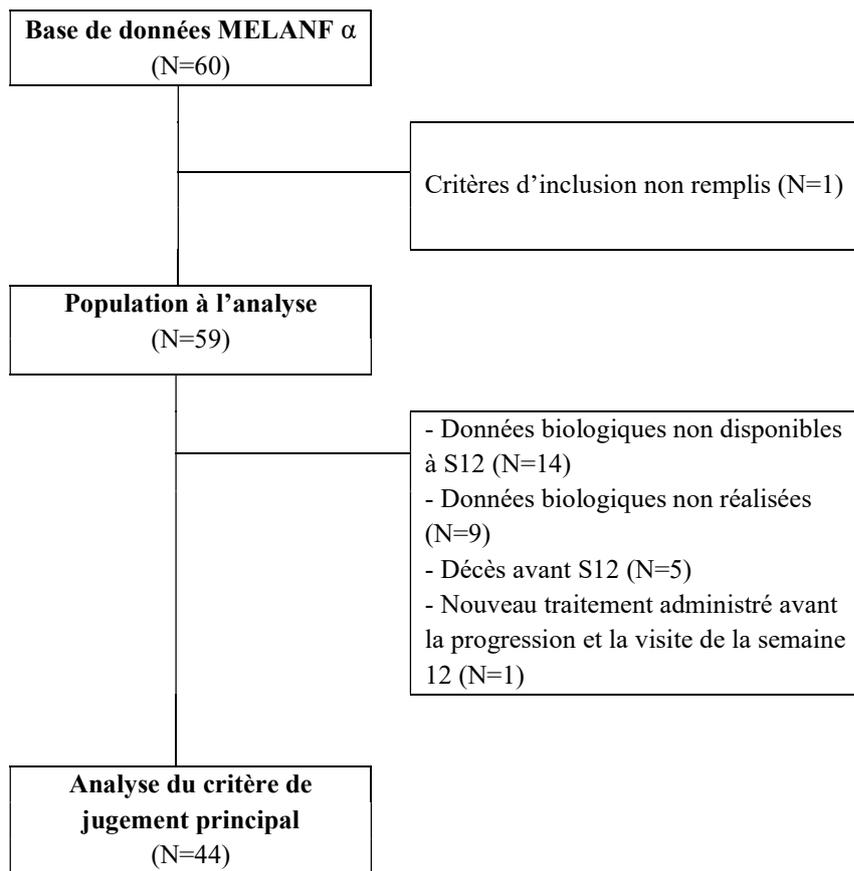


Figure 21 : Schéma de l'étude MELANF-a

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- La réponse objective (c'est-à-dire la réponse complète ou partielle) définie selon les critères RECIST V1.1 (Tableau 15) à la semaine 12.
- 5 - La durée de la réponse est définie comme le temps écoulé entre la réponse objective et la progression selon le jugement de l'investigateur, ou le décès.
- La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et la progression selon le jugement de l'investigateur, ou le décès, selon ce qui survient en premier. Les patients sans progression documentée sont censurés aux dernières nouvelles de suivi ou à l'initiation d'un
- 10 - Les événements indésirables liés au système immunitaire seront évalués à l'aide du CTCAE v4.03 (Tableau 9).

Les critères d'évaluation exploratoires étaient :

- La délimitation de l'infiltrat immunitaire dans les biopsies tumorales à la semaine 0 et à la
- 15 - La détermination des leucocytes du sang périphérique aux semaines 0, 6 et 12.
- La détermination du profil des cytokines dans les biopsies tumorales et le plasma avant et pendant le traitement.
- La corrélation entre l'ADN des CTC et la réponse tumorale ; séquençage de l'exome entier des
- 20 - CTC.

C'est sur les données exploratoires de l'étude MELAN-Fα que nous basons notre travail.

Tableau 15 : Critères RECIST V1.1

Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions et tous les ganglions lymphatiques (cible ou non) doivent avoir une dimension < 10 mm de petit axe.
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à Baseline.
Progression (PD)	Augmentation de plus de 20 % (et au moins 0,5 cm) de la somme des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observés pendant l'étude (Nadir) y compris Baseline.
Stabilisation (SD)	Ni RP, ni RC, ni PD.

III. Analyses biologiques

Les dosages biologiques sont réalisés selon 2 méthodes :

- 5 - La concentration sanguine des cytokines et autres protéines sont mesuré selon la technologie de meso-scale (également appelé MSD ou Meso Scale Discovery), schématisé dans la Figure 22 qui est basée sur la chimiluminescence. Cette technologie repose sur la méthode de l'ELISA en sandwich, avec un anticorps de capture et un anticorps de détection dirigés contre l'analyte d'intérêt à doser dans un échantillon biologique comme le sérum ou le plasma. La détection se fait par électrochimiluminescence (ECL). Cette technologie est hautement sensible et spécifique
- 10 et permet une mesure simultanée de plusieurs biomarqueurs à partir d'un seul échantillon de plasma.

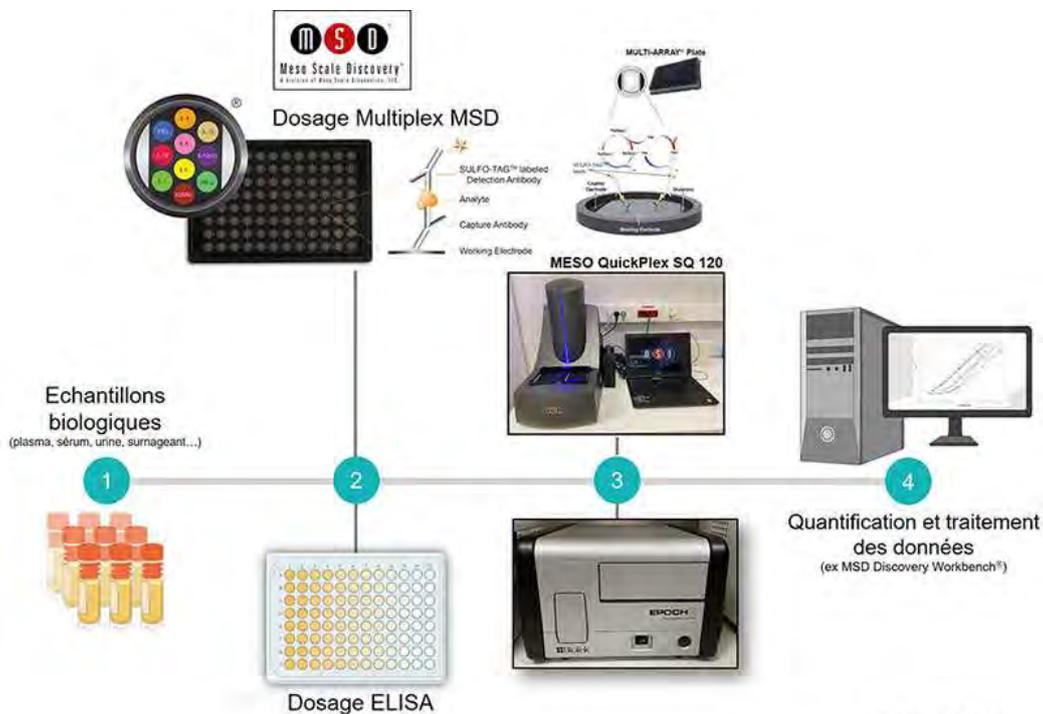


Figure 22 : Principe du dosage Meso Scale Discovery

- Les populations lymphocytaires, quant à elles, sont mesurées selon la technique de la cytométrie en flux (Figure 23) qui est une technique d'analyse cellulaire qui permet d'évaluer des caractéristiques physiques (taille, granulosité) et la fluorescence des cellules individuelles en suspension dans un liquide. Le cytomètre en flux est équipé d'un laser qui illumine les cellules en suspension. Les rayonnements émanant des cellules illuminées par le laser sont amplifiés par des photomultiplicateurs et captés par des détecteurs. En utilisant des anticorps couplés à des marqueurs fluorescents spécifiques, il est possible d'évaluer les proportions, la viabilité et les niveaux d'activation des différentes sous populations cellulaires constituant un tissu complexe, comme le sang circulant par exemple. La cytométrie en flux permet donc d'étudier la population cellulaire hétérogène de manière quantitative et qualitative en permettant une analyse fine de la diversité cellulaire.

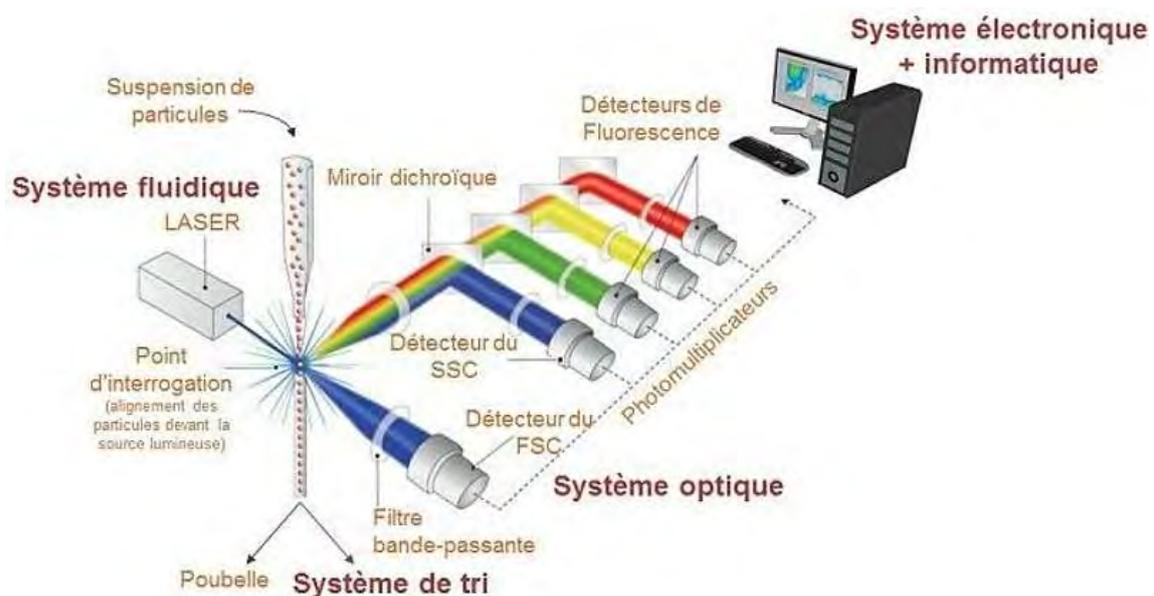


Figure 23 : Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux

IV. Analyses statistiques

1) Données démographiques

Les variables continues seront résumées pour l'ensemble de la population et par groupe en utilisant la médiane, le minimum, le maximum et le nombre d'observations disponibles. Les variables qualitatives seront résumées pour l'ensemble de la population et par groupe à l'aide de : nombres, pourcentages, nombre de données manquantes. Les différences entre les groupes seront évaluées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et du test de Mann-Whitney pour les variables continues.

2) Critères de jugement principal de MELAN-Fa

Le critère de jugement principal est représenté par l'aire sous la courbe ROC et est estimé avec l'intervalle de confiance à 95 % correspondant (méthode de Hanley).

3) Critères de jugement secondaires de MELAN-Fa

Les biomarqueurs sont résumés pour l'ensemble de la population et par groupe en utilisant la médiane, le minimum, le maximum et le nombre d'observations disponibles. La comparaison entre les groupes (non progression à 12 semaines vs progression avant 12 semaines) est effectuée à l'aide du test de Mann-Whitney. L'analyse multivariée est réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique afin

d'étudier l'influence des biomarqueurs sur les résultats binaires (non progression à 12 semaines ou réponse objective) après ajustement sur les facteurs pronostiques. Des méthodes similaires seront utilisées pour la réponse objective.

5 La survie sans progression est estimée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Des analyses univariées sont réalisées à l'aide du modèle proportionnel de Cox pour évaluer la force de l'association entre les paramètres continus et les résultats. Des analyses multivariées sont réalisées à l'aide du modèle de hasard proportionnel de Cox pour étudier l'influence des biomarqueurs sur les critères de jugement secondaire après ajustement des facteurs pronostiques. Des méthodes similaires sont utilisées pour la durée de la réponse.

10 Les biomarqueurs évalués longitudinalement sont décrits à chaque point dans le temps à l'aide des statistiques descriptives habituelles. Les variables continues sont résumées pour chaque point dans le temps en utilisant la médiane, le minimum, le maximum et le nombre d'observations disponibles. La comparaison entre des données appariées est effectuée à l'aide du test de Wilcoxon.

15 Les corrélations entre les variables continues sont évaluées à l'aide du test de corrélation de rang de Spearman.

Les effets indésirables liés au système immunitaire seront évalués par les patients :

- Effet indésirable par grade de toxicité (Tableau 9).
 - Arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable.
 - Les biomarqueurs seront résumés par groupe (présence ou non d'effet indésirable) en utilisant la médiane, le minimum, le maximum et le nombre d'observations disponibles. La comparaison entre les groupes est effectuée à l'aide du test de Man-Whitney.
- 20

III. Résultats

I. Population de l'étude

Entre juin 2019 et décembre 2021, nous avons inclus 59 patients séparés en deux groupes.

Le groupe 1 inclus 34 patients traités avec un seul anti PD-1, soit par Nivolumab soit par Pembrolizumab. Le groupe 2 inclus 25 patients traités par bi-immunothérapie, Ipilimumab plus Nivolumab.

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le Tableau 16 et sont similaires entre les deux groupes de traitement. Nous avons un sexe ratio à 1,3 (H/F), l'âge médian des patients était de 71 ans et les patients étaient majoritairement ECOG 1 ou 2 (88 %). BRAF V600 était muté pour 31 patients (53 %). Les patients avaient une maladie localement avancée non résecable chez 13 patients (21 %) et 51 (85 %) avaient des métastases, 33 (55 %) avaient une atteinte du système lymphatique. 49 de nos patients soit 81 % avaient déjà eu un traitement chirurgical et 11 (18 %) de la radiothérapie.

Tableau 16 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion,

	Total (n=59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (n=34)	Nivolumab + Ipilimumab (n=25)
Age à l'inclusion	71 (25 – 91)	76 (41 – 91)	65 (25 – 78)
Sexe			
Homme	33 (55,9 %)	23 (67,6 %)	10 (40,0 %)
Femme	26 (44,1 %)	11 (32,4 %)	15 (60,0 %)
ECOG			
0 ou 1	52 (88,1 %)	28 (82,4 %)	24 (96,0 %)
≥2	7 (11,9 %)	6 (17,6 %)	1 (4,0 %)
Statut BRAF V600			
Non muté	28 (47,5 %)	21 (61,8 %)	7 (28,0 %)
Muté	31 (52,5 %)	13 (38,2 %)	18 (72,0 %)
Breslow (mm)	3,6 (0,5 – 25,0)	4,0 (0,5 – 25,0)	2,7 (1,0 – 19,0)
10 données manquantes			
Stade AJCC 7e édition			
IIIC	8 (13,6 %)	5 (14,7 %)	3 (12,0 %)
IV M1a	11 (18,6 %)	9 (26,5 %)	2 (8,0 %)
IV M1b	11 (18,6 %)	7 (20,6 %)	4 (16,0 %)
IVM1c	29 (49,2 %)	13 (38,2 %)	16 (64 %)
Métastases hépatiques	12 (23,5 %)	4 (13,8 %)	8 (36,4 %)
Métastases cérébrales	9 (17,6 %)	2 (6,9 %)	7 (31,8 %)
Traitement précédent			
Chirurgie	48 (81,4 %)	28 (82,4 %)	20 (80,0 %)
Radiothérapie	11 (18,6 %)	5 (14,7 %)	6 (24,0 %)
LDH (U/L)			
Normal	16 (27,1 %)	13 (38,2 %)	3 (12,0 %)
> ULN	43 (72,9 %)	21 (61,8 %)	20 (88,0 %)

II. Efficacité du traitement

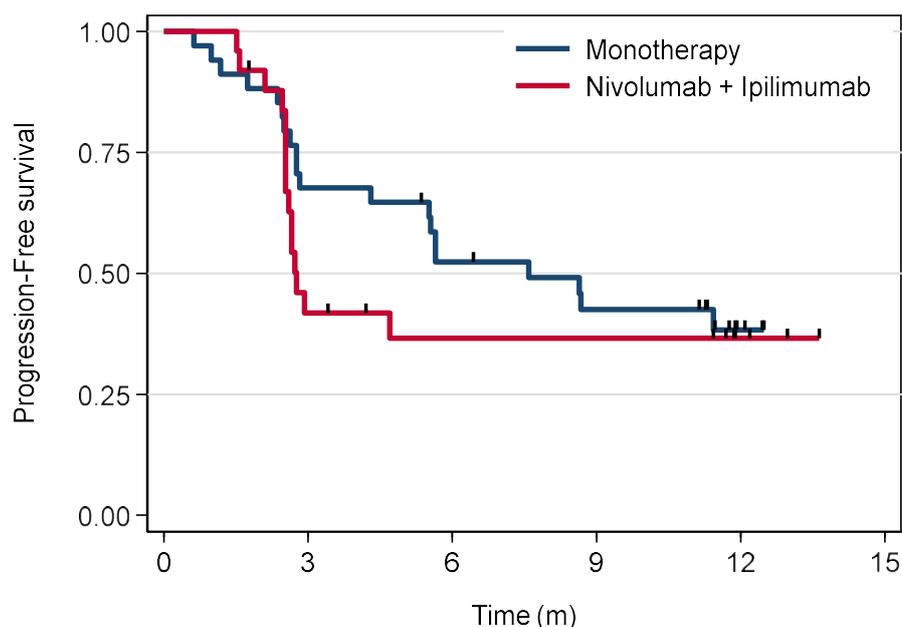
Dans notre étude, à la 12ème semaine, nous avons 1 patient (1,7 %) qui présentait une réponse complète, traité par monothérapie, 17 (28,8 %) avait une réponse partielle dont 10 patients traités par monothérapie et 7 traités par bi thérapie, 12 (20,3 %) avait une stabilité de leur maladie selon les critères RECIST, 10 en monothérapie et 14 patients traités par bithérapie. 25 patients (42,4 %) progressaient, 11 (32,4 %) en monothérapie et 14 (56,0 %) sous Nivolumab plus Ipilimumab.

La réponse objective (réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP)) à S12 était donc atteinte pour 18 patients (30,5 %), 11 sous Nivolumab ou Pembrolizumab seul (32,4 %) et 7 sous Nivolumab plus Ipilimumab (28,0 %). 4 patients n'étaient pas évaluable car les données à S12 n'étaient pas réalisées (n = 2) ou non interprétables (n = 2).

Les données d'efficacité du traitement feront l'objet d'une publication à part et sont décrites dans le Tableau 17 et la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression est représentée dans la Figure 24.

Tableau 17 : Données d'efficacité du traitement à 12 semaines

	Total (N=59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (N=34)	Nivolumab + Ipilimumab (N=25)
Réponse			
Réponse complète	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0
Réponse partielle	17 (28,8 %)	10 (29,4 %)	7 (28,0 %)
Stabilité de la maladie	12 (20,3 %)	10 (29,4 %)	2 (8,0 %)
Progression	25 (42,4 %)	11 (32,4 %)	14 (56,0 %)
Non évaluable	4 (6,8 %)	2 (5,9 %)	2 (8,0 %)
Réponse objective à S12 (RC/RP)	18 (30,5 %)	11 (32,4 %)	7 (28,0 %)
Suivi médian (mois)	11,7 (11,4 ; 11,9)		
Survie sans progression médiane (mois)	5,6 (2,8 ; NA)		
Censuré	24 (40,7 %)	14 (41,2 %)	10 (40,0 %)
Progression/décès	35 (59,3 %)	20 (58,8 %)	15 (60,0 %)



Monotherapy	34	23	17	13	3	0
Nivo+Ipilimumab	25	10	7	7	3	0

Figure 24 : Survie sans progression (n=59)

III. Tolérance du traitement

La durée médiane de traitement était de 2,17 mois, 2,79 mois pour la monothérapie et 2,04 mois pour les patientes traités par bithérapie.

Le traitement avait été arrêté au moins une fois pour 7 patients (11,9 %) et de manière définitive pour 13 patients (21 %) dont 5 (38,5 %) pour progression et 5 (38,5 %) pour effets indésirables immuno induits. Dans le groupe monothérapie, 4 patients (11,8 %) avaient arrêté au moins une fois et 3 patients (8,8 %) avaient arrêté définitivement dont 2 (66,7 %) pour progression et aucun pour effet indésirable. Alors que dans le groupe bithérapie, il y avait 3 patients (1,0 %) qui avaient arrêté au moins une fois et 10 patients (40,0 %) avaient arrêté définitivement dont 3 pour progression (30,0 %) et la moitié (5 patients) pour cause d'effets indésirables.

Il y avait survenue d'au moins un effet indésirable pour 34 des patients au total (56,0 %) dont 27 (45,8 %) immuno induits. Pour 5 patients (8,5 %) cet effet indésirable était considéré comme sévère (grade 3 ou 4), ce qui a conduit à l'arrêt du traitement de manière permanente pour tous les patients. 15 patients (44,1 %) avaient eu au moins 1 effet indésirable sous monothérapie dont 13 (38,2 %) étaient immuno induits et 2 (5,9 %) considérés comme sévère sans interruption de traitement nécessaire. Dans le groupe bithérapie, 19 patients (76 %) avaient présentés au moins un effet indésirable dont 14 (56,0 %) immuno induit dont 3 (12,0 %) sévères et 5 patients (20,0 %) avait dû interrompre le traitement.

15 patients (25,4 %) ont eu recours à une corticothérapie générale, 7 (20,69 %) dans le groupe monothérapie et 8 (32,0 %) dans le groupe bithérapie.

L'ensemble des données de tolérance sont détaillées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Tolérance du traitement sous immunothérapie

	Total (n=59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (n=34)	Nivolumab + Ipilimumab (n=25)
Durée du traitement (mois)	2,17 (0,03 – 3,94)	2,79 (0,03 – 3,94)	2,04 (0,03 – 2,53)
Au moins une interruption du traitement	7 (11,9 %)	4 (11,8 %)	3 (1,0 %)
Interruption permanente du traitement	13 (22,0 %)	3 (8,8 %)	10 (40,0 %)
Causes			
Progression	5 (38,5 %)	2 (66,7 %)	3 (30,0 %)
EI immuno induits	5 (38,5 %)	0	5 (50,0 %)
Autres	3 (23,1 %)	1 (33,3 %)	2 (20,0 %)
Au moins un effet indésirable	34 (57,4 %)	15 (44,1 %)	19 (76 %)
Au moins un effet indésirable immuno-induit	27 (45,8 %)	13 (38,2 %)	14 (56,0 %)
Grade maximal de toxicité des effets indésirables immuno-induits			
1	9 (15,3 %)	5 (14,7 %)	4 (16,0 %)
2	9 (15,3 %)	4 (11,8 %)	5 (20,0 %)
3	8 (13,6 %)	3 (8,8 %)	5 (20,0 %)
4	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0
Au moins un effet indésirable immuno-induit sévère (grade 3 ou 4)	5 (8,5 %)	2 (5,9 %)	3 (12,0 %)
Au moins un effet indésirable immuno-induit sévère (grade 3 ou 4) conduisant à l'interruption permanente du traitement	5 (8,5 %)	0 (0 %)	5 (20,0 %)
Traitement par corticostéroïdes	15 (25,4 %)	7 (20,69 %)	8 (32,0 %)

IV. Profil des toxicités sous immunothérapie

Comme décrit dans le Tableau 19, 27 patients de notre étude présentaient au moins un effet indésirable immuno-induit (45,8 %), 13 dans le groupe monothérapie (38,2 %) et 14 dans le groupe traité bi immunothérapie soit chez 56 % des patients.

Les principaux effets indésirables concernaient principalement les toxicités digestives (colite, xérostomie, etc.) avec 8 (13,6 %) patients atteints, 5 patients (14,7 %) sous monothérapie et 3 patients

(12,0 %) sous bithérapie, les atteintes générales type asthénie avec 8 patients (13,6 %), 4 (11,8 % sous monothérapie et 4 (16,0 %) sous bithérapie et les atteintes cutanées chez 7 patients (11,9 %), 2 (5,9 %) sous monothérapie et ce chiffre montant à 20 % des patients (5 patients) sous bi immunothérapie.

5 Dans une moindre mesure, les patients avaient présenté des toxicités hépatiques (3 patients (5,1 %), musculosquelettiques (3 patients (5,1 %)), pulmonaires (2 patients (3,4 %)) et endocriniennes (2 patients (3,4 %)).

10 L'ensemble des toxicités et la sévérité de chaque atteinte est décrit dans le Tableau 22 dans les données annexes.

V. Profil cytokinique et lymphocytaire des toxicités sous immunothérapie

15 Les résultats des analyses statistiques des dosages à Baseline de l'anti TNF sont décrits dans le Tableau 20 et le reste des cytokines et lymphocytes est résumé dans le Tableau 21 (les données complètes sont disponibles dans le Tableau 26 dans les données annexes).

L'ensemble des dosages cytokiniques et lymphocytaires à Baseline, 6 semaines et 12 semaines sont détaillés respectivement dans les Tableau 23, Tableau 24 et Tableau 25 disponibles dans les données annexes.

20 1) *TNF plasmatique*

Chez les patients traités par immunothérapie (monothérapie ou bithérapie), la médiane de dosage à Baseline du TNF plasmatique était de 0,738 (0,304 : 1,938) pg/mL chez n'ayant pas présenté d'effet indésirable immuno-induit et de 0,982 (0,180 : 5,451) pg/mL chez les patients ayant présenté au moins un effet indésirable. La différence n'était pas significative avec un p à 0,0884.

25 Dans le sous-groupe monothérapie (Nivolumab ou Pembrolizumab), cette médiane était de 0,711 (0,304 : 1,879) pg/ml chez les patients indemnes et de 0,869 (0,394 : 3,544) pg/ml ayant eu au moins un effet indésirable. Dans le sous- groupe bithérapie (Ipilimumab + Nivolumab), la médiane de dosage des patients n'ayant eu aucun effet indésirable immuno-induit était de 0,765 (0,407 : 1,938) 30 pg/ml et de 1,065 (0,180 : 5,451) pg/ml chez ceux n'ayant pas présenté d'effet indésirable. Ces deux dosages ne variaient pas de manière significative.

Tableau 19 : Profil des toxicités sous immunothérapie

	Total (N=59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (N=34)	Nivolumab + Ipilimumab (N=25)
Au moins un effet indésirable immuno-induit	27 (45,8 %)	13 (38,2 %)	14 (56,0 %)
GASTROINTESTINAL	8 (13,6 %)	5 (14,7 %)	3 (12,0 %)
Grade 3 ou 4	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Colite	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Diarrhée	5 (8,5 %)	3 (8,8 %)	2 (8,0 %)
Xérostomie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Gingivodynie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Nausée	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
GENERAL	8 (13,6 %)	4 (11,8 %)	4 (16,0 %)
Grade 3 ou 4	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
Frissons	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Asthénie	5 (8,5 %)	3 (8,8 %)	2 (8,0 %)
Fièvre	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
CUTANEE	7 (11,9 %)	2 (5,9 %)	5 (20,0 %)
Grade 3 ou 4	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Xérose	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Prurit	4 (6,8 %)	2 (5,9 %)	2 (8,0 %)
Rash Maculo-Papuleux	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
HEPATOBLIAIRE	3 (5,1 %)	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)
Grade 3 ou 4	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
MUSCULOSQUELETTIQUE	3 (5,1 %)	3 (8,8 %)	0 (0,0 %)
Arthralgie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
ANEMIE	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
ENDOCRINIEN	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Hyperthyroïdie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Hypothyroïdie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
RENAL	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 3 ou 4	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
PULMONAIRE	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
Grade 3 ou 4	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Toux	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Dyspnée	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
ANAPHYLAXIE	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3 ou 4	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
METABOLISME	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Anorexie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Hypoalbuminémie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)

Tableau 20 : Analyse en sous-groupe de l'influence du TNF plasmatique à Baseline sur l'apparition d'effet indésirable

	Au moins 1 effet indésirable		
	Non	Oui	
Total	n = 32	n = 27	
TNF plasmatique (pg/ml) à Baseline (n = 59)			p = 0,0884
Médiane	0,738	0,982	
(Minimum : Maximum)	(0,304: 1,938)	(0,180: 5,451)	
Nivolumab ou Pembrolizumab	n = 21	n = 13	
TNF plasmatique (pg/ml) à Baseline (n = 34)			p = 0,0994
Médiane	0,711	0,869	
(Minimum : Maximum)	(0,304: 1,879)	(0,394: 3,544)	
Ipilimumab + Nivolumab	N = 11	N = 14	
TNF plasmatique (pg/ml) à Baseline (n = 25)			p = 0,5112
Médiane	0,765	1,065	
(Minimum : Maximum)	(0,407: 1,938)	(0,180: 5,451)	

5 2) Dosages des cytokines et populations lymphocytaires

Le reste à Baseline des dosages cytokiniques et lymphocytaires était analysé dans le groupe total de patients, c'est-à-dire, traités par monothérapie (Nivolumab ou Pembrolizumab) ou par bithérapie (Ipilimumab plus Nivolumab).

10 Dans notre étude, les dosages d'Interleukine 2, Interleukine 6, d'Interféron γ ne différaient pas significativement dans les deux groupes.

15 Les dosages des lymphocytes totaux, CD3, CD4 ou CD8, CD4 ou CD8 naïfs, CD4 ou CD8 mémoires centraux, CD 4 ou CD8 mémoires effecteurs ou encore les CD4 ou CD8 TEMRA ne montraient pas de différences significatives entre les 2 groupes. Les populations Th1, Th2, Th17 ne variaient pas non plus de manière significative dans notre étude.

3) Sous population CD8

20 Parmi les Lymphocytes T CD8, on ne retrouvait pas de différence significative dans la proportion de CD8 naïfs, CD8 mémoire central, CD8 mémoire effecteur ou encore CD8 TEMRA.

4) Sous population CD3

25 La proportion de lymphocytes CD3, c'est-à-dire lymphocytes T parmi les lymphocytes totaux ne variaient pas de manière significative entre les 2 groupes et parmi les lymphocytes CD3 (ensemble des lymphocytes T), on ne retrouvait pas de différence significative dans la proportion de lymphocytes T CD4 ou CD8.

5) Sous population CD4

30 Dans la population des lymphocytes T CD4, les populations de CD4 naïfs, de CD4 mémoire effecteur ou encore CD4 TEMRA ne variaient pas de manière significative entre les 2 groupes.

Cependant, parmi les lymphocytes T, les lymphocytes T CD4 mémoire central représentaient 37 % chez les patients ayant eu au moins un effet indésirable immuno induit et 28 % chez les patients indemnes d'effet indésirable. Ces dosages étaient significativement différents avec un $p = 0,0015$.

5 De plus, parmi les lymphocytes T, la sous population Th1 ne variait pas de manière significative. Les lymphocytes CD4 avec un profil Th2 était quant à eux significativement plus élevé chez les patients ayant eu un effet indésirable immuno induit (9,1 % vs 7,0 %, $p = 0,0280$). De même, le pourcentage des lymphocytes CD4 avec un profil Th17 était significativement plus élevé chez les patients ayant eu un effet indésirable immuno induit (16,6 vs 13,3, $p = 0,0297$).

10

Tableau 21 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline des toxicités sous immunothérapie (résumé)

	Au moins 1 effet indésirable		p
	Non n = 32	Oui n = 27	
IL2 plasmatique (pg/ml)			p = 0,9575
Médiane	0,196	0,173	
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 1,219)	(0,000 : 1,234)	
IL6 plasmatique (pg/ml) (n = 59)			p = 0,1400
Médiane	1,180	1,674	
(Minimum : Maximum)	(0,418 : 61,355)	(0,000 : 21,963)	
IFNg plasmatique (pg/ml) (n = 59)			p = 0,2476
Médiane	5,220	6,113	
(Minimum : Maximum)	(1,291 : 91,945)	(0,314 : 212,359)	
Lymphocytes T CD4 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,5839
Médiane	0,629	0,558	
(Minimum : Maximum)	(0,094 : 1,151)	(0,073 : 1,643)	
Lymphocytes T CD8 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,6701
Médiane	0,188	0,142	
(Minimum : Maximum)	(0,021 : 0,609)	(0,019 : 0,965)	
Lymphocytes T CD4 naïfs (10E9/L) (n = 59)			p = 0,1662
Médiane	0,242	0,210	
(Minimum : Maximum)	(0,050 : 0,573)	(0,011 : 0,889)	
Lymphocytes T CD8 naïfs (10E9/L) (n = 59)			p = 0,9514
Médiane	0,053	0,043	
(Minimum : Maximum)	(0,010 : 0,114)	(0,005 : 0,311)	
Lymphocytes T CD4 mémoire central (10E9/L) (n = 59)			p = 0,4840
Médiane	0,197	0,206	
(Minimum : Maximum)	(0,020 : 0,401)	(0,027 : 0,702)	
Lymphocytes T CD8 mémoire central (10E9/L) (n = 59)			p = 0,7378
Médiane	0,007	0,010	
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,041)	(0,001 : 0,071)	
Lymphocytes T CD4 mémoire effecteur (10E9/L) (n = 59)			p = 0,3009
Médiane	0,156	0,127	
(Minimum : Maximum)	(0,015 : 0,445)	(0,017 : 0,557)	
L T TEMRA CD4(10E9/L)(n = 59)			p = 0,0942
Médiane	0,013	0,009	
(Minimum : Maximum)	(0,002 : 0,224)	(0,000 : 0,204)	
L T TEMRA CD8 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,6924
Médiane	0,071	0,057	
(Minimum : Maximum)	(0,010 : 0,451)	(0,005 : 0,691)	
Lymphocytes Th1 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,4622
Médiane	0,090	0,078	
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,230)	(0,013 : 0,564)	
Données manquantes	2	0	

Lymphocytes Th2 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,1743
Médiane	0,045	0,065	
(Minimum : Maximum)	(0,003 : 0,122)	(0,007 : 0,165)	
Données manquantes	2	0	
Lymphocytes Th17 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,4526
Médiane	0,085	0,092	
(Minimum : Maximum)	(0,011 : 0,190)	(0,009 : 0,276)	
Données manquantes	2	0	
LT CD4 naïfs parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,1207
Médiane	38,8	32,0	
(Minimum : Maximum)	(16,3 : 60,1)	(6,9 : 60,0)	
LT CD4 mémoire central parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,0015
Médiane	28,4	37,0	
(Minimum : Maximum)	(8,7 : 46,4)	(24,9 : 51,3)	
LT CD4 mémoire effecteur parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,9394
Médiane	24,8	24,1	
(Minimum : Maximum)	(13,1 : 50,0)	(10,9 : 55,0)	
LT CD4 TEMRA parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,0842
Médiane	2,4	1,4	
(Minimum : Maximum)	(0,4 : 60,6)	(0,2 : 12,4)	
L Th1 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,7375
Médiane	16,0	13,2	
(Minimum : Maximum)	(5,5 : 25,2)	(7,2 : 34,3)	
Données manquantes	1	0	
L Th2 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,0280
Médiane	7,0	9,1	
(Minimum : Maximum)	(0,8 : 12,8)	(4,9 : 20,2)	
Données manquantes	1	0	
L Th17 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,0297
Médiane	13,3	16,4	
(Minimum : Maximum)	(3,5 : 29,7)	(9,9 : 28,2)	
Données manquantes	1	0	

Les proportions de populations lymphocytaires à Baseline chez les patients indemnes d'effet indésirable immuno induit sont schématisées dans la Figure 25 et chez les patients ayant eu au moins un effet indésirable immuno-induit dans la Figure 26.

5

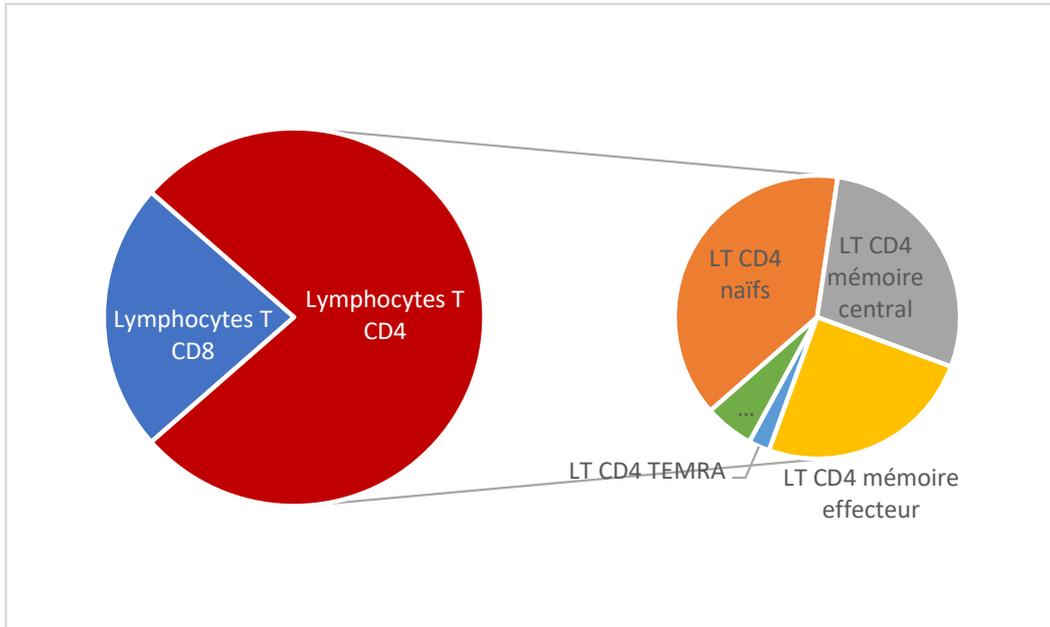
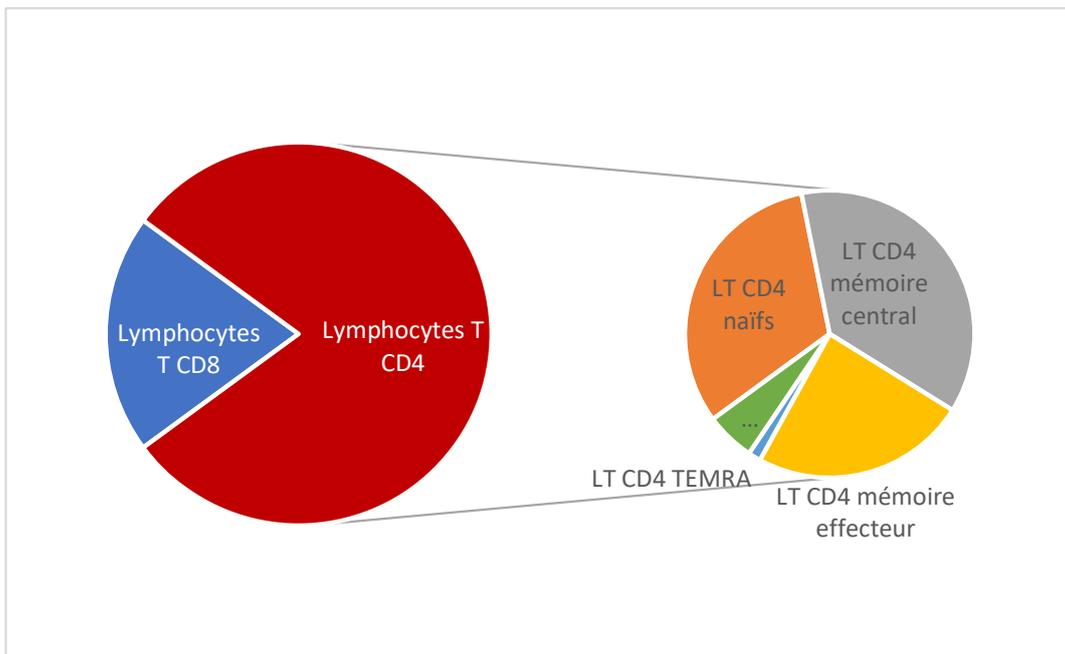


Figure 25 : Proportions lymphocytaires chez les patients indemnes d'effet indésirable immuno induit



10

Figure 26 : Proportions lymphocytaires chez les patients ayant eu au moins un effet indésirable immuno induit

IV. Discussion

1) *Nos résultats*

5 Notre étude, réalisée sur la base de données MELAN-Fa, ne montre pas de différence significative entre les deux groupes dans le dosage des cytokines, notamment du TNF α , mais montre en revanche que les lymphocytes T CD4 centraux mémoires sont significativement plus présents à Baseline parmi les lymphocytes T CD4 des patients ayant présenté au moins un effet indésirable au cours de leur traitement par immunothérapie par rapport aux lymphocytes CD4 des patients indemnes d'effet
10 indésirable immuno-induit.

De plus, il existe une surreprésentation significative des lymphocytes T CD4 ayant un profil Th2 et ceux ayant un profil Th17 parmi les lymphocytes T CD4 chez les patients avec au moins un effet indésirable immuno induit par rapport aux patients ne développant pas d'effet indésirable immuno
15 induit.

2) *Implications immunologiques*

Ces résultats montrent qu'il existe un profil cytokinique et lymphocytaire préalable au traitement qui prédispose au risque de développer des effets indésirables immuno-induits sous immunothérapie. Ce résultat suggère qu'une proportion significative des toxicités serait l'expression d'une auto-immunité
20 préalable, relevées sous la dépendance des inhibiteurs de checkpoint par inhibition des mécanismes complexes physiologiques de régulation de cette auto-immunité. En effet, une fois ces mécanismes inhibés par le traitement, la cascade cytokinique déclenche une activité effectrice des acteurs présents et engendre l'apparition de toxicités immuno induites.

Les cytokines jouent un rôle crucial dans cette régulation de l'auto-immunité en influençant les
25 interactions entre différentes populations de cellules immunitaires et en modulant les réponses inflammatoires et immunitaires. Ces cytokines agissent comme des messagers chimiques qui transmettent des signaux entre les cellules immunitaires et d'autres types de cellules dans le corps.

De fait, les lymphocytes T CD4+ central mémoire, également appelés lymphocytes T helper mémoire, vont, sous l'action de ces cytokines, s'activer et se différencier en lymphocytes T helper selon
30 différents profils comme schématisé dans la Figure 27.

Certaines cytokines vont provoquer un effet anti-inflammatoire qui va par la suite inhiber l'activation des cellules immunitaires pro-inflammatoires, comme les lymphocytes T helper de type 1 (Th1) et les lymphocytes T helper de type 17 (Th17) et sont impliquées dans les réponses immunitaires agressives. De l'autre côté de la balance, certaines cytokines favorisent la tolérance immunitaire et le
35 développement et l'activité des cellules régulatrices, telles que les lymphocytes T régulateurs (T regs), qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance immunitaire en supprimant les réponses immunitaires auto-réactives (83–87).

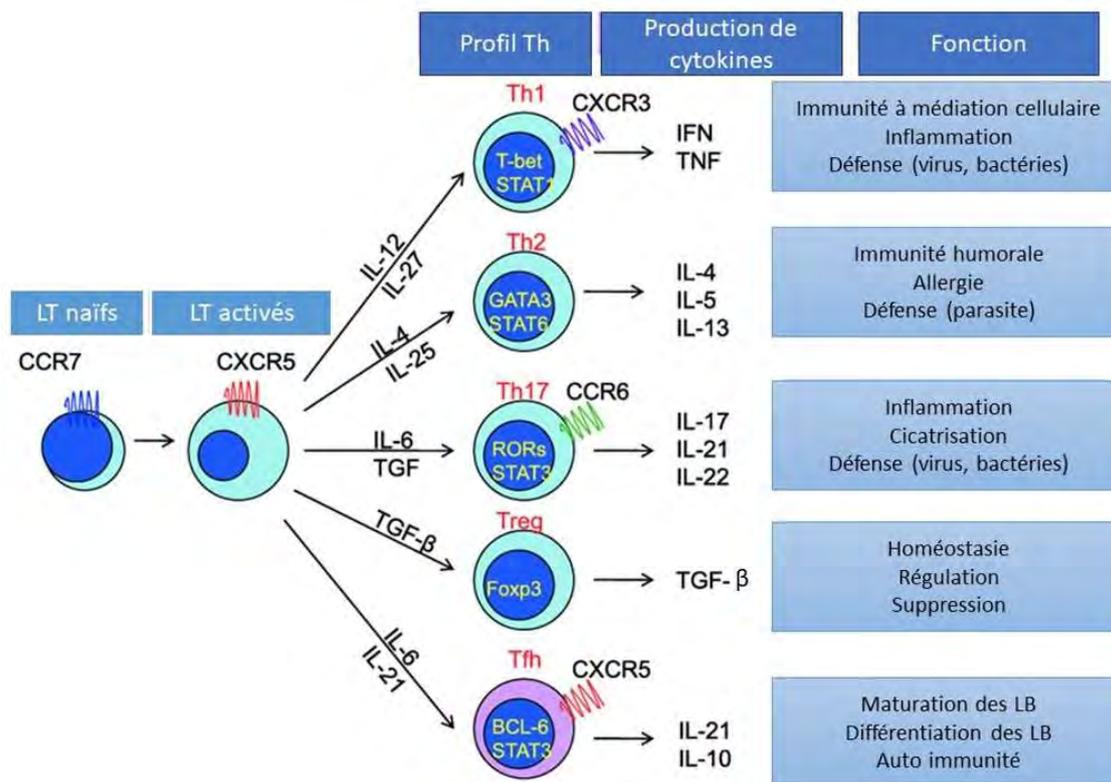


Figure 27 : Polarisation des lymphocytes CD4+ naïfs en T helper (Th)

Grâce à nos résultats, nous montrons qu'il existe donc un déséquilibre au préalable de la régulation immunitaire dont l'expression clinique est induite par l'immunothérapie. Il existe donc un terrain favorable responsable de réactions humorales, c'est-à-dire médiée par les anticorps, via le profil Th2 qui est principalement médié par l'IL - 4, l'IL - 5 et l'IL - 13 et un terrain pro-inflammatoire via le profil Th17, médié par l'IL - 17, l'IL - 21 et par l'IL - 22.

Cependant, notre travail n'a pas mis en lumière de différence significative dans le dosage de l'IL-6 et du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) qui pourtant permettent la polarisation des lymphocytes T en profil Th 17. Ce résultat peut s'expliquer par les biais de notre étude détaillé plus loin mais aussi par l'aspect extrêmement complexe de cette polarisation.

En effet, l'IL-6, associée à d'autres cytokines telles que l'IL-23 et le TGF- β , favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs vers la voie Th17 mais une fois activés, ces lymphocytes T Th17 produisent des cytokines tels que l'IL-17, l'IL-21 ou encore l'IL-22. L'IL-6 une fois associé à l'IL-21, va activer le processus de différenciation des lymphocytes T folliculaires (Tfh) à partir des lymphocytes T naïfs activés et va avoir un rôle clé dans la maturation, la différenciation des lymphocytes B et donc la régulation des réponses immunitaires humorales.

De la même façon, le TGF- β joue un rôle crucial dans la différenciation des lymphocytes T avec 3 rôles principaux. Il va, en coopération de l'IL-6, orienter la polarisation en Th 17 comme décrit plus haut mais il est aussi un acteur majeur de la différenciation des lymphocytes T en cellules T régulatrices (Treg). Ces Treg sont responsables de la suppression de l'activité immunitaire et de la prévention des réponses immunitaires excessives. Par ailleurs, en présence de TGF- β , les lymphocytes T naïfs sont moins susceptibles de se différencier en cellules auxiliaires de type 1 (Th1) et de type 2 (Th2). Ainsi, le TGF- β contribue à la polarisation vers d'autres voies cellulaires.

De plus, l'augmentation des lymphocytes T mémoire centrale, que l'on trouve principalement dans les organes lymphoïdes (moelle osseuse, thymus, ganglions, rate ou tissu lymphoïdes associés aux muqueuses), chez les patients à risque de toxicité immuno induite montre une prédisposition des patients à une réaction immunitaire plus rapide, plus efficace et plus vigoureuse (142).

3) Que dit la littérature ?

Ces résultats s'intègrent dans le travail réalisé par *Schilling et al* qui a précédemment rapporté que l'expansion pré thérapeutique des cellules T CD4+ effectrices mémoires (TEM) réactives au cytomégalovirus (CMV) prédisait la survenue d'une hépatite liée à l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome de stade IV ayant reçu une bi immunothérapie (143). Par la suite, cette équipe a développé leur modèle en incluant une cytométrie en flux pour quantifier de manière plus fiable les cellules TEM CD4+ et d'autres biomarqueurs de risque d'effets indésirables immuno induits sur des échantillons de sang périphérique avec une valeur prédictive positive (VPP) de 83 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 80 % (144).

Plus récemment, un modèle similaire a été développé sur 110 patients recevant un traitement par Nivolumab (anti-PD1) et Ipilimumab (anti-CTLA-4) avec l'analyse de 59 marqueurs cliniques ou biologiques y compris le dosage des lymphocytes T CD4, les lymphocytes T centrales mémoires et les lymphocytes T effecteurs mémoires. L'analyse des lymphocytes T n'avait malheureusement pas révélé de différences significatives. Cependant, contrairement à notre travail de thèse, cette étude n'incluait uniquement les 3 grandes causes d'effets indésirables : c'est-à-dire, l'hépatite, la colite et les dysthyroïdies (145).

Dans un article publié dans *Nature Medicine*, *Lozano et al* ont présenté leur recherche sur le profil des lymphocytes T dans le sang périphérique de patients atteints de mélanome et traités par immunothérapie (anti-PD-1 en monothérapie ou en combinaison, en 3 cohortes de patients (n = 27, 26 et 18)), en analysant 93 échantillons avant et après le traitement. Ils ont montré que les cellules T CD4+ mémoire effectrice (TEM) sont associées avant traitement à la survenue d'effets indésirables immuno induits. Ce résultat a été confirmé dans un second temps par séquençage ARN m sur des cellules uniques (Single Cell RNA Seq (ScRNA-Seq)). De plus, ils ont montré qu'une plus grande diversité de TCR était corrélée à la survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ce qui suggère que plus la diversité des récepteurs CD4+ préexistants est grande, plus l'intensité de l'effet indésirable immuno-induit est sévère. On peut donc imaginer de façon simplifiée que plus il y a de lymphocytes CD4+ T effecteur mémoire distincts, c'est-à-dire diversifiés, avant le traitement, plus il existe un risque important de toxicité en augmentant le nombre d'épitopes potentiellement spécifique à un organe (146,147).

Une autre équipe a, quant à elle, réalisé un travail plus poussé sur 43 patients atteint de mélanome et 101 patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules traités par immunothérapie répartie en 6 sous-groupes distincts (indemne de toxicité et non répondeur, indemne de toxicité et répondeur, avec toxicité quel que soit le statut répondeur, pour mélanome et pour cancer pulmonaire non à petites cellules) avec des recueils itératifs de sang périphérique (avant traitement, à 1-2 semaines, 1 mois avant l'apparition du 1^{er} effet indésirable de la cohorte puis de la date de l'apparition du 1^{er} effet indésirable). Dans leurs analyses, ils ont montré que la présence d'effet indésirable était associée à une meilleure réponse tumorale, notamment dans le groupe mélanome, comme précédemment décrit dans la littérature (91) et que les dosages avant traitement ne différaient pas selon le type de cancer. Il existait une augmentation précoce, i.e. à 1-2 semaines du traitement, des sous populations lymphocytaires T ainsi que du TNF, l'IL-18, l'IL-8 et IL-10 et de chimiokines (cytokines chimiotactiques qui contrôlent

la migration et le positionnement des cellules immunitaires) appartenant à la voie Interféron chez les patients ayant eu des effets indésirables au cours du traitement. Ils ont de plus montré qu'une augmentation précoce ou plus importante de ces sous-ensembles de lymphocytes T était associée au développement d'effets indésirables sévères et précoces. Cependant, leurs analyses étaient basées sur un suivi biologique à la différence de notre travail. A noter que le taux d'effets indésirables rapportés était élevé en raison de l'importance accordée à la détection et au suivi de ces effets indésirables lors de l'étude (148,149).

4) *Contribution de ce travail de thèse dans le paysage scientifique*

Nous avons choisi, par cette thèse, de poursuivre les investigations entamées par ces équipes sur le profil cytokinique et lymphocytaire afin d'approfondir leurs résultats en utilisant une cohorte qui intègre des patients de « vie réelle ». En effet, notre étude incluait des patients présentant un score OMS ≥ 2 , des métastases cérébrales actives/non traitées ou souffrant de maladies auto-immunes actives, de maladies inflammatoires antérieures nécessitant une corticothérapie systémique. Il était important pour nous d'utiliser des données de vie réelle car des études précédentes, en incluant des patients initialement contre-indiqués, montraient une augmentation de la toxicité ou l'arrêt du traitement (92,150,151). Nos résultats permettent une validation supplémentaire des données de la littérature et une application au plus proche de la pratique quotidienne des médecins.

5) *Limites de l'étude*

Cependant, notre étude comporte des limites. En effet, nous ne bénéficions que d'un effectif réduit de patient avec seulement 59 patients inclus atteints de mélanomes métastatiques ce qui réduit la puissance de l'analyse statistique et la portée exploratoire des événements rares.

Nos résultats n'ont pas été validés sur une cohorte de patients indépendante et cela restreint leur transposabilité à l'activité clinique de routine, bien que ces données soient issues d'un recueil prospectif objectif et analysé en aveugle indépendamment du suivi clinique des patients.

Notre analyse est une analyse ancillaire, c'est-à-dire une étude annexe au projet initial, réalisée sur une base de données créée dans le but de décrire le rôle de la modification du taux plasmatique de TNF α sur la survie à 12 semaines chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique traité par immunothérapie. De fait, il a pu y avoir un recueil moins exhaustif des toxicités car il ne s'agissait pas du sujet principal de l'étude. Cependant, ce biais reste comparable dans les 2 groupes. De la même façon, certaines données biologiques sont manquantes, jusqu'à 9 dosages à la 12^e semaine, et ont donc pu limiter la significativité de certains tests.

Une autre limite est liée au fait que les taux plasmatiques de TNF α sont très faibles. Même si la technologie MSD est sensible et spécifique, ces faibles concentrations plasmatiques peuvent être une source d'erreur de mesure de la concentration réelle de TNF α .

6) *Pour l'avenir ?*

Ces résultats, concordants avec les données du paysage scientifique, incitent à envisager un dépistage préalable des patients à risque, avant traitement, afin d'établir une probabilité de développer des effets indésirables immuno-induits en utilisant la méthode du nomogramme de Fagan (Figure 28). La probabilité pré test correspondant à leur risque initial de faire un événement selon leurs caractéristiques cliniques puis en y appliquant un coefficient établi statistiquement selon leur profil cytokinique ce qui permettrait, en utilisant le nomogramme de calculer une probabilité post test du risque d'effets indésirables sous immunothérapie.

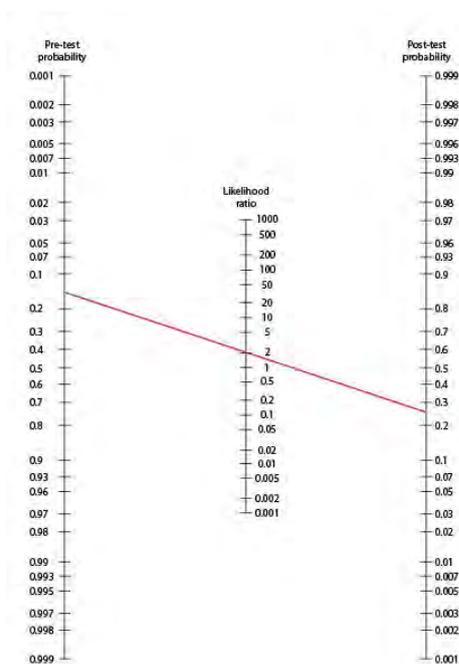
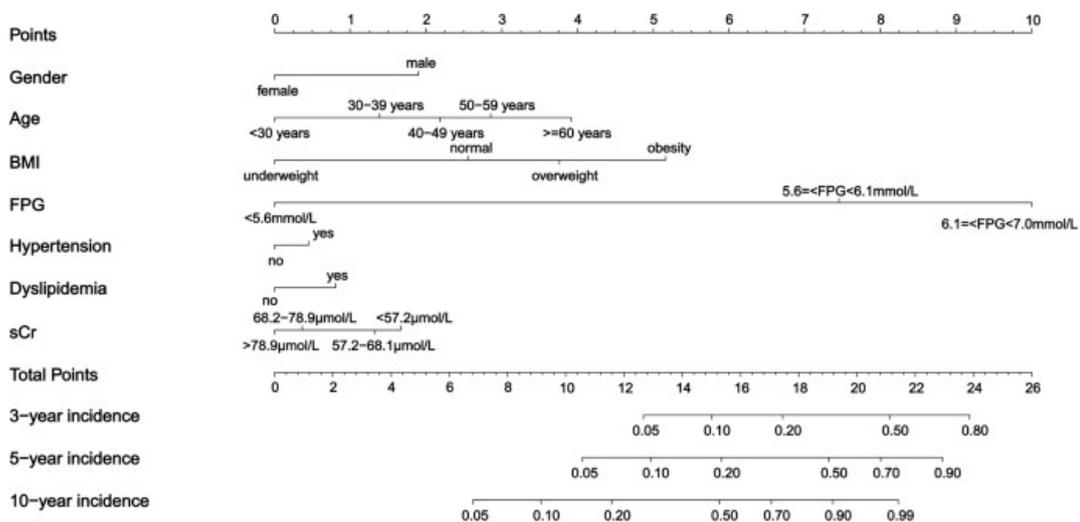


Figure 28 : Nomogramme de Fagan

5 A terme, nous pouvons même imaginer l'utilisation d'un nomogramme multivarié avec un coefficient pour chaque cytokine ou population lymphocytaire dosée à Baseline. Ce concept a déjà été développé pour d'autres maladies tel que le diabète de type 2 (152) (Figure 29). Le développement d'un tel test statistique nécessite un nombre important de patient et est pour le moment réservé aux pathologies fréquentes.



10 Figure 29 : Nomogramme multivariés prédisant le risque de développer un diabète de type 2.

15 La valeur de sortie de cette analyse multivariée, correspondant à la probabilité post test, pourra par la suite faire l'objet d'études supplémentaires afin de classer chaque patient dans des catégories distinctes (par exemple, patient à risque élevé, risque modéré, risque faible) permettant une vision plus simple pour les médecins pour l'intégrer dans la pratique courante afin d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance rapprochée.

Ce test prend toute sa valeur dans le contexte de thérapies adjuvantes, déployées de plus en plus précocement dans l'évolution de la maladie, alors qu'une proportion significative de patients ne présentera jamais de récurrence mais vont se voir exposés à un risque de toxicité. Pouvoir mesurer avec plus de précision le risque de survenue d'un effet indésirable immun-médié apporterait une information pertinente dans la discussion thérapeutique à l'échelle individuelle.

5

7) *Problématique des toxicités*

La gestion de ces toxicités immuno induite est un enjeu sanitaire croissant en oncologie. En effet, il existe un risque de séquelles lié directement aux toxicités d'organe (par exemple, au niveau neurologique) engendrant des hospitalisations prolongées et une altération de la qualité de vie aboutissant à des soins lourds et coûteux et des arrêts de travail, autant d'éléments qui majorent le poids sociétal de ces traitements (153). Cela s'ajoute à la problématique grandissante de l'organisation du système de soin avec une diminution du maillage territorial, de la prise en charge réduite en centre de proximité et à des équipes soignantes déjà surchargées avec une saturation du service de soins.

10

15

In fine, ces recherches pourront aboutir à une prise en charge à l'échelle individuelle du patient. On peut par exemple imaginer de réaliser un screening des patients fragiles ce qui permettrait de contre-indiquer le traitement en cas de facteurs de risque important de complication chez des patients disposant d'alternatives thérapeutiques. Cela pourrait aussi permettre de développer des stratégies préventives sur des sujets à risque ou bien seulement de rapprocher la surveillance afin de dépister les toxicités de façon plus précoce.

20

V. Conclusion

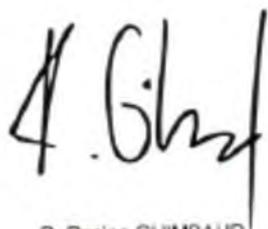
La prise en charge des mélanomes métastatiques a connu une évolution majeure au cours des dernières années avec l'arrivée récente dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de checkpoint. Ces traitements reposent sur la réactivation des lymphocytes ayant acquis une tolérance tumorale via leur interaction à des molécules tel que PD-L1, PD-1 ou CTLA-4. Notre travail de thèse repose la constatation d'une population de patients traités par immunothérapie se compliquant d'effets indésirables, mettant parfois en jeu le pronostic vital ou bien responsable de séquelles, et ne pouvant être expliqués par leurs simples caractéristiques cliniques du patient. L'hypothèse est celle d'un état antérieur à tout traitement, auto inflammatoire latent et asymptomatique, se manifestant lors de la levée d'inhibition induite par les inhibiteurs du checkpoint.

En se basant sur une analyse approfondie des données de la base MELAN-Fα, notre étude a montré des différences significatives au niveau des profils lymphocytaires et cytokiniques chez les patients à risque de développer des toxicités immunitaires induites par l'immunothérapie (mono ou bithérapie), par rapport à ceux sans toxicité. En particulier, il existe une proportion plus importante de lymphocytes T CD 4 mémoire central ainsi que des lymphocytes T CD4 aux profils Th2 et Th17 chez les patients présentant un risque accru de toxicité.

Cette découverte soulève l'hypothèse de l'existence d'une population lymphocytaire auto réactive favorisant l'apparition d'effets indésirables.

Ces marqueurs, accessibles par simple prélèvement sanguin, pourraient être intégrés dans un modèle de prédiction de risque, facilitant ainsi la prise en charge individualisée des patients par les professionnels de la santé.

Notre population à l'étude est une population de « vie réelle » correspondant à la pratique courante mais présente cependant une puissance trop faible pour pouvoir développer un score prédictif. Dans l'état actuel des connaissances, ce score nécessite une validation par une cohorte indépendante de plus grande envergure.



Pr Rosine GUIMBAUD
Service d'Oncologie Médicale Digestive
Hôpital RANGUEIL - IUCT
CHU de Toulouse
Tel. secrétariat 05 61 32 21 42
RPPS 10000523463

Toulouse, le 14/01/2024

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégué,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



VI. Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
- 5 2. Cancers [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
3. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):72–9.
- 10 4. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):677.e1-14.
- 15 5. Chattopadhyay S, Hemminki A, Försti A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Second Primary Cancers in Patients with Invasive and In Situ Squamous Cell Skin Carcinoma, Kaposi Sarcoma, and Merkel Cell Carcinoma: Role for Immune Mechanisms? *J Invest Dermatol*. 2020 Jan;140(1):48-55.e1.
6. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):19–26.
- 20 7. Bajaj S, Donnelly D, Call M, Johannet P, Moran U, Polsky D, et al. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Sep 1;112(9):921–8.
8. Hynes MC, Nguyen P, Groome PA, Asai Y, Mavor ME, Baetz TD, et al. A population-based validation study of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 2022 Jul 1;22(1):720.
- 25 9. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472–92.
10. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, Knezevich SR, Longton GM, Titus LJ, et al. Concordance and Reproducibility of Melanoma Staging According to the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Netw Open*. 2018 May;1(1):e180083.
- 30 11. Ma MW, Qian M, Lackaye DJ, Berman RS, Shapiro RL, Pavlick AC, et al. Challenging the current paradigm of melanoma progression: brain metastasis as isolated first visceral site. *Neuro-Oncol*. 2012 Jul;14(7):849–58.
12. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015 Jun 18;161(7):1681–96.
- 35 13. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Apr 23;1:15003.
14. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017 May 11;545(7653):175–80.
- 40 15. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012 Jul 9;10:85.

16. Carrié L, Virazels M, Dufau C, Montfort A, Levade T, Ségui B, et al. New Insights into the Role of Sphingolipid Metabolism in Melanoma. *Cells*. 2020 Aug 26;9(9):1967.
17. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterisation of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer*. 2016 Jul 12;115(2):145–55.
- 5 18. Pathak S, Zito PM. Clinical Guidelines For The Staging, Diagnosis, and Management Of Cutaneous Malignant Melanoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
- 10 19. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599–609.
20. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211–22.
- 15 21. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1049–60.
- 20 22. Kroon BBR, Noorda EM, Vrouenraets BC, van Slooten GW, Nieweg OE. Isolated limb perfusion for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008 Oct;17(4):785–94, viii–ix.
23. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BBR. Isolated limb perfusion in regional melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006 Apr;15(2):373–84.
24. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AMM, et al. Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 May;11(5):491–9.
- 25 25. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):230–8.
- 30 26. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):643–54.
- 35 27. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
28. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalà M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465–77.

29. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813–23.
- 5 30. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603–15.
- 10 31. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Nov;23(11):1378–88.
- 15 32. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*. 2018 Nov;24(11):1649–54.
33. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):813–23.
- 20 34. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance Fernandez AM, Dalle S, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2023 Sep 1;29(17):3352–61.
35. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
- 25 36. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1845–55.
- 30 37. Eggermont A, Kicinski M, Suci S. Association of selected (immune-related) adverse events and outcome in two adjuvant phase III trials, Checkmate-238 and EORTC1325/KEYNOTE-054. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e004272.
- 35 38. Ea R, Am M, Acj van A, C A, C B, Ba van de W, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Jul [cited 2024 Jan 7];20(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160251/>
39. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, Rozeman EA, Saw RPM, van Houdt WJ, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2023 Apr;34(4):420–30.
- 40 40. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1178–88.

41. Long GV, Saw RPM, Lo S, Nieweg OE, Shannon KF, Gonzalez M, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):961–71.
- 5 42. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):181–93.
- 10 43. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 Nov;31(11):1435–48.
- 15 44. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):158–66.
45. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):435–45.
- 20 46. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320–30.
47. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3937–46.
- 25 48. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345–56.
- 30 49. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480–92.
50. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1535–46.
- 35 51. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):127–37.
52. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
- 40 53. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1239–51.

54. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239–51.
55. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):867–75.
56. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):24–34.
57. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Stephen Hodi F, Rutkowski P, Gogas H, et al. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2023 Jul;187:164–73.
58. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*. 2022 Nov;611(7934):155–60.
59. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
60. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2021 Oct 1;27(19):5225–35.
61. Long GV, Grob JJ, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1743–54.
62. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Dec 20;40(36):4178–88.
63. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2020 Feb;126:33–44.
64. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
65. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626–36.

66. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):212–21.
- 5 67. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):186–97.
- 10 68. Lee CH, Shah AY, Rasco D, Rao A, Taylor MH, Di Simone C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):946–58.
69. Ferrucci PF. Lenvatinib/Pembrolizumab as second line treatment for advanced melanoma patients refractory to programmed death 1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors. *Ann Transl Med*. 2023 Apr 28;11(8):296.
- 15 70. Stoff R, Asher N, Laks S, Steinberg Y, Schachter J, Shapira-Frommer R, et al. Real world evidence of Lenvatinib + anti PD-1 as an advanced line for metastatic melanoma. *Front Oncol*. 2023;13:1180988.
71. Burton E, Honaker V, Milton D, Glitza IC, Amaria R, Patel S, et al. 1085O Atezolizumab, bevacizumab, and cobimetinib (TACo) in patients (pts) with PD1 refractory melanoma brain metastases (MBM). *Ann Oncol*. 2023 Oct 1;34:S652–3.
- 20 72. Khattak A, Weber JS, Meniawy T, Taylor MH, Ansstas G, Kim KB, et al. Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17_suppl):LBA9503–LBA9503.
73. Mørk SK, Kadivar M, Bol KF, Draghi A, Westergaard MCW, Skadborg SK, et al. Personalized therapy with peptide-based neoantigen vaccine (EVX-01) including a novel adjuvant, CAF®09b, in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2023255.
- 25 74. Long GV, Ferrucci PF, Khattak A, Meniawy TM, Ott PA, Chisamore M, et al. KEYNOTE - D36: personalized immunotherapy with a neoepitope vaccine, EVX-01 and pembrolizumab in advanced melanoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2022 Oct;18(31):3473–80.
- 30 75. Yao L, Jia G, Lu L, Bao Y, Ma W. Factors affecting tumor responders and predictive biomarkers of toxicities in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug;85:106628.
76. Fan Y, Geng Y, Shen L, Zhang Z. Advances on immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Med*. 2021 Feb;15(1):33–42.
- 35 77. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):486–99.
78. Kalekar LA, Schmiel SE, Nandiwada SL, Lam WY, Barsness LO, Zhang N, et al. CD4(+) T cell anergy prevents autoimmunity and generates regulatory T cell precursors. *Nat Immunol*. 2016 Mar;17(3):304–14.
- 40 79. Crespo J, Sun H, Welling TH, Tian Z, Zou W. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2013 Apr;25(2):214–21.

80. Catakovic K, Klieser E, Neureiter D, Geisberger R. T cell exhaustion: from pathophysiological basics to tumor immunotherapy. *Cell Commun Signal CCS*. 2017 Jan 5;15(1):1.
81. Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, Gallen C, Beyer A, Snyder C, et al. Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2021;12:669474.
82. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):24–35.
83. Gatla HR, Muniraj N, Thevkar P, Yavvari S, Sukhavasi S, Makena MR. Regulation of Chemokines and Cytokines by Histone Deacetylases and an Update on Histone Decetylase Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 5;20(5):1110.
84. Cytokines in the balance. *Nat Immunol*. 2019 Dec;20(12):1557.
85. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37(S1):S34–45.
86. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(8):481–99.
87. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci Publ Protein Soc*. 2018 Dec;27(12):1984–2009.
88. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
89. Thommen DS, Schumacher TN. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell*. 2018 Apr 9;33(4):547–62.
90. Ko B, Takebe N, Andrews O, Makena MR, Chen AP. Rethinking Oncologic Treatment Strategies with Interleukin-2. *Cells*. 2023 May 5;12(9):1316.
91. Petrelli F, Grizzi G, Ghidini M, Ghidini A, Ratti M, Panni S, et al. Immune-related Adverse Events and Survival in Solid Tumors Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother Hagerstown Md 1997*. 2020 Jan;43(1):1–7.
92. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721–8.
93. Delaunay M, Caron P, Sibaud V, Godillot C, Collot S, Milia J, et al. [Toxicity of immune checkpoints inhibitors]. *Rev Mal Respir*. 2018 Dec;35(10):1028–38.
94. Park BC, Stone CA, Dewan AK, Johnson DB. Hypersensitivity Reactions and Immune-Related Adverse Events to Immune Checkpoint Inhibitors: Approaches, Mechanisms, and Models. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022 May;42(2):285–305.
95. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480–92.
96. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):345–61.

97. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2016 Feb;54:139–48.
- 5 98. Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):455-461.e1.
- 10 99. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, Leventhal JS, Neckman JP, Girardi M, et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol*. 2016 Oct 1;152(10):1128–36.
100. Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunol Res*. 2015 Dec;3(12):1303–7.
- 15 101. Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, Kim J, Cheung C, Srinivas S, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol*. 2016 Apr;43(4):339–46.
102. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic Significance of Cutaneous Adverse Events Associated With Pembrolizumab Therapy. *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1340–1.
- 20 103. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152(1):45–51.
- 25 104. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):773–81.
105. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol*. 2018 Jun;57(6):664–9.
- 30 106. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F, Sznol M, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1081–8.
107. Juzot C, Sibaud V, Amatore F, Mansard S, Seta V, Jeudy G, et al. Clinical, biological and histological characteristics of bullous pemphigoid associated with anti-PD-1/PD-L1 therapy: A national retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021 Aug;35(8):e511–4.
- 35 108. Shibata A, Yoshikawa T, Makita S, Nakagawa S, Ueda Y, Akiyama M. A case of recurrent Stevens-Johnson syndrome caused by nivolumab therapy. *Eur J Dermatol EJD*. 2019 Jul 10;
109. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction With Severe Satellite Cell Necrosis Associated With Nivolumab in a Patient With Ipilimumab Refractory Metastatic Melanoma - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938948/>

110. Vivar KL, Deschaine M, Messina J, Divine JM, Rabionet A, Patel N, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol*. 2017 Apr;44(4):381–4.
- 5 111. Logan IT, Zaman S, Hussein L, Perrett CM. Combination Therapy of Ipilimumab and Nivolumab-associated Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in a Patient With Metastatic Melanoma: A Case Report and Literature Review. *J Immunother*. 2020 Apr 3;43(3):89–92.
112. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):406–17.
- 10 113. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
114. Nahar KJ, Rawson RV, Ahmed T, Tattersall S, Sandanayake N, Kiely CJ, et al. Clinicopathological characteristics and management of colitis with anti-PD1 immunotherapy alone or in combination with ipilimumab. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov;8(2):e001488.
- 15 115. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
116. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2020 Dec 1;6(12):1952–6.
- 20 117. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1579–89.
- 25 118. Matzen E, Bartels LE, Løgstrup B, Horskær S, Stilling C, Donskov F. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in cancer patients: a case report and review of reported cases. *Cardio-Oncol Lond Engl*. 2021 Aug 9;7(1):27.
119. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755–64.
- 30 120. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet Lond Engl*. 2018 Mar 10;391(10124):933.
121. Nakagomi Y, Tajiri K, Shimada S, Li S, Inoue K, Murakata Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis Overlapping With Myocarditis: An Institutional Case Series and a Systematic Review of Literature. *Front Pharmacol*. 2022;13:884776.
- 35 122. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *The Oncologist*. 2021 Dec;26(12):1052–61.
- 40 123. Nagai T, Inomata T, Kohno T, Sato T, Tada A, Kubo T, et al. JCS 2023 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Myocarditis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2023 Apr 25;87(5):674–754.

124. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Apr 27];50(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700050>
- 5 125. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019 Dec 31 [cited 2023 Apr 27];28(154). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/28/154/190012>
- 10 126. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1607–16.
127. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, Gijtenbeek JMM, Boers-Sonderen MJ, Gerritsen WR, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-related Guillain-Barré Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *J Immunother Hagerstown Md 1997*. 2021 Sep 1;44(7):276–82.
- 15 128. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2872–8.
- 20 129. Jove M, Vilariño N, Nadal E. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Dec;8(Suppl 4):S364–8.
130. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506
- 25 131. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D, Mangana J, Michielin O, Hoeller C, et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15_suppl):9096–9096.
- 30 132. Wang M, Zhai X, Li J, Guan J, Xu S, Li Y, et al. The Role of Cytokines in Predicting the Response and Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2021;12:670391.
133. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:39.
- 35 134. Sun J, Schiffman J, Raghunath A, Ng Tang D, Chen H, Sharma P. Concurrent decrease in IL-10 with development of immune-related adverse events in a patient treated with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Immun*. 2008 May 27;8:9.
- 40 135. Boutsikou E, Domvri K, Hardavella G, Tsiouda D, Zarogoulidis K, Kontakiotis T. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918768238.
136. Patil PD, Burotto M, Velcheti V. Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Mar;18(3):297–305.

137. Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, et al. Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019 Mar 1;25(5):1557–63.
- 5 138. Johnson DB, Balko JM. Biomarkers for Immunotherapy Toxicity: Are Cytokines the Answer? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019 Mar 1;25(5):1452–4.
139. Tyan K, Baginska J, Brainard M, Giobbie-Hurder A, Severgnini M, Manos M, et al. Cytokine changes during immune-related adverse events and corticosteroid treatment in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2021 Aug;70(8):2209–21.
- 10 140. Kang JH, Bluestone JA, Young A. Predicting and Preventing Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity: Targeting Cytokines. *Trends Immunol.* 2021 Apr;42(4):293–311.
141. Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, Attili I, Del Bianco P, Pasello G, et al. Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist.* 2019 Aug;24(8):1128–36.
- 15 142. Caserta S, Borger JG, Zamoyska R. Central and effector memory CD4 and CD8 T-cell responses to tumor-associated antigens. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(2):97–126.
143. Hutchinson JA, Kronenberg K, Riquelme P, Wenzel JJ, Glehr G, Schilling HL, et al. Virus-specific memory T cell responses unmasked by immune checkpoint blockade cause hepatitis. *Nat Commun.* 2021 Mar 4;12(1):1439.
- 20 144. Schilling HL, Glehr G, Kapinsky M, Ahrens N, Riquelme P, Cordero L, et al. Development of a Flow Cytometry Assay to Predict Immune Checkpoint Blockade-Related Complications. *Front Immunol.* 2021;12:765644.
- 25 145. Glehr G, Riquelme P, Yang Zhou J, Cordero L, Schilling HL, Kapinsky M, et al. External validation of biomarkers for immune-related adverse events after immune checkpoint inhibition. *Front Immunol.* 2022;13:1011040.
146. Lozano AX, Chaudhuri AA, Nene A, Bacchiocchi A, Earland N, Vesely MD, et al. T cell characteristics associated with toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):353–62.
- 30 147. Bello E, Dougan M. Elevated circulating memory T cells precede immunotherapy toxicities in melanoma. *Trends Cancer.* 2022 May;8(5):347–9.
148. Nuñez NG, Berner F, Friebel E, Unger S, Wyss N, Gomez JM, et al. Immune signatures predict development of autoimmune toxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Med N Y N.* 2023 Feb 10;4(2):113-129.e7.
- 35 149. Johnson DB, Balko JM. T cell dynamism and immune-related adverse events. *Cancer Cell.* 2023 Apr 10;41(4):658–9.
150. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs.* 2018 Aug;36(4):638–46.
- 40 151. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019 Nov 15;7(1):306.

152. Tong C, Han Y, Zhang S, Li Q, Zhang J, Guo X, et al. Establishment of dynamic nomogram and risk score models for T2DM: a retrospective cohort study in Beijing. *BMC Public Health*. 2022 Dec 9;22(1):2306.
- 5 153. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr;19(4):254–67.

VII. Données annexes

Tableau 22 : Effets indésirables immuno-induits et grades des toxicités

	Tout (n=59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (n=34)	Nivolumab + Ipilimumab (n=25)
Au moins un effet indésirable immuno-induit	27 (45,8 %)	13 (38,2 %)	14 (56,0 %)
GASTROINTESTINAL	8 (13,6 %)	5 (14,7 %)	3 (12,0 %)
Grade 1	3 (5,1 %)	1 (2,9 %)	2 (8,0 %)
Grade 2	3 (5,1 %)	2 (5,9 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Colite	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Diarrhée	5 (8,5 %)	3 (8,8 %)	2 (8,0 %)
Grade 1	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
Grade 2	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Xérostomie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Autres	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Gingivodynie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Nausée	2 (3,4 %)		1 (4,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
GENERAL	8 (13,6 %)	4 (11,8 %)	4 (16,0 %)
Grade 1	4 (6,8 %)	3 (8,8 %)	1 (4,0 %)
Grade 2	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 4	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Frissons	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Asthénie	5 (8,5 %)	3 (8,8 %)	2 (8,0 %)
Grade 1	4 (6,8 %)	3 (8,8 %)	1 (4,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Fièvre	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Autres	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 4	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)

CUTANEE	7 (11,9 %)	2 (5,9 %)	5 (20,0 %)
Grade 1	5 (8,5 %)	2 (5,9 %)	3 (12,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Xérose	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Prurit	4 (6,8 %)	2 (5,9 %)	2 (8,0 %)
Grade 1	4 (6,8 %)	2 (5,9 %)	2 (8,0 %)
Rash Maculo-Papuleux	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Autres	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
HEPATOBIILAIRE	3 (5,1 %)	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
MUSCULOSQUELETTIQUE	3 (5,1 %)	3 (8,8 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Arthralgie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Autres	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
ANEMIE	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
ENDOCRINIEN	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Hyperthyroïdie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Hypothyroïdie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
RENAL	2 (3,4 %)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 4	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
PULMONAIRE	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	1 (4,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Toux	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Dyspnée	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)

Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
ANAPHYLAXIE	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Grade 3	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
METABOLISME	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Anorexie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 2	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Hypoalbuminémie	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Grade 1	1 (1,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)

Tableau 23 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline

	Total (n = 59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (n = 34)	Ipilimumab + Nivolumab (n = 25)
Echantillon à Baseline	59 (100,0 %)	34 (100,0 %)	25 (100,0 %)
TNF plasmatique (pg/ml)			
Médiane	0,804	0,787	0,857
(Minimum : Maximum)	(0,180 : 5,451)	(0,304 : 3,544)	(0,180 : 5,451)
IL2 plasmatique (pg/ml)			
Médiane	0,178	0,154	0,237
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 1,234)	(0,000 : 0,888)	(0,029 : 1,234)
IL6 plasmatique (pg/ml)			
Médiane	1,450	1,286	1,609
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 61,355)	(0,418 : 61,355)	(0,000 : 23,836)
IFNg plasmatique (pg/ml)			
Médiane	5,951	5,571	6,505
(Minimum : Maximum)	(0,314 : 212,359)	(1,291 : 76,711)	(0,314 : 212,359)
Lymphocytes (10E9/L)			
Médiane	1,400	1,350	1,500
(Minimum : Maximum)	(0,200 : 3,600)	(0,200 : 3,600)	(0,400 : 3,000)
CD3 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,814	0,767	0,850
(Minimum : Maximum)	(0,111 : 2,934)	(0,111 : 2,934)	(0,249 : 2,556)
CD4 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,593	0,525	0,661
(Minimum : Maximum)	(0,073 : 1,643)	(0,073 : 1,643)	(0,113 : 1,585)
CD8 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,163	0,178	0,153
(Minimum : Maximum)	(0,019 : 0,965)	(0,019 : 0,965)	(0,060 : 0,721)
Naive CD4 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,223	0,172	0,276
(Minimum : Maximum)	(0,011 : 0,889)	(0,012 : 0,453)	(0,011 : 0,889)
Naive CD8 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,047	0,045	0,055
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,311)	(0,005 : 0,198)	(0,009 : 0,311)
Central memory CD4 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,204	0,198	0,206
(Minimum : Maximum)	(0,020 : 0,702)	(0,020 : 0,702)	(0,032 : 0,585)
Central memory CD8 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,008	0,008	0,008
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,071)	(0,000 : 0,054)	(0,001 : 0,071)
Effector memory CD4 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,141	0,142	0,134
(Minimum : Maximum)	(0,015 : 0,557)	(0,015 : 0,557)	(0,040 : 0,477)

Effector memory CD8 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,033	0,035	0,032
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,204)	(0,000 : 0,204)	(0,011 : 0,106)
TEMRA CD4 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,010	0,012	0,010
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,224)	(0,000 : 0,224)	(0,002 : 0,038)
TEMRA CD8 T cells (10E9/L)			
Médiane	0,064	0,078	0,055
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,691)	(0,005 : 0,691)	(0,019 : 0,451)
Th1 cells (10E9/L)			
Médiane	0,083	0,080	0,098
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,564)	(0,005 : 0,564)	(0,021 : 0,263)
Données manquantes	2	1	1
Th2 cells (10E9/L)			
Médiane	0,048	0,047	0,055
(Minimum : Maximum)	(0,003 : 0,165)	(0,003 : 0,128)	(0,007 : 0,165)
Données manquantes	2	1	1
Th17 cells (10E9/L)			
Médiane	0,088	0,087	0,088
(Minimum : Maximum)	(0,009 : 0,276)	(0,009 : 0,276)	(0,024 : 0,209)
Données manquantes	2	1	1
Th1 Th17 cells (10E9/L)			
Médiane	0,081	0,086	0,076
(Minimum : Maximum)	(0,008 : 0,447)	(0,008 : 0,401)	(0,025 : 0,447)
Données manquantes	2	1	1
Naive CD8 T cells Pct of CD8 (%)			
Médiane	25,1	23,0	34,2
(Minimum : Maximum)	(6,6 : 76,0)	(11,6 : 61,2)	(6,6 : 76,0)
Central memory CD8 T cells Pct of CD8 (%)			
Médiane	5,1	5,5	4,8
(Minimum : Maximum)	(0,2 : 20,2)	(0,2 : 20,2)	(0,5 : 16,0)
Effector memory CD8 T cells Pct of CD8 (%)			
Médiane	19,7	22,4	19,6
(Minimum : Maximum)	(0,4 : 50,6)	(0,4 : 40,5)	(7,8 : 50,6)
TEMRA CD8 T cells Pct of CD8 (%)			
Médiane	43,4	44,2	42,0
(Minimum : Maximum)	(8,7 : 78,3)	(15,2 : 78,3)	(8,7 : 74,1)
CD4 T cells Pct of CD3 (%)			
Médiane	70,0	66,7	73,8
(Minimum : Maximum)	(41,1 : 87,1)	(41,1 : 87,1)	(41,3 : 84,9)
CD8 T cells Pct of CD3 (%)			
Médiane	21,5	22,5	19,1
(Minimum : Maximum)	(10,1 : 48,7)	(10,4 : 48,7)	(10,1 : 48,7)
CD3 T cells Pct of lymphocytes (%)			
Médiane	64,5	61,6	67,9
(Minimum : Maximum)	(8,3 : 85,2)	(8,3 : 81,5)	(38,4 : 85,2)

Naive CD4 T cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	37,6	32,5	46,6
(Minimum : Maximum)	(6,9 : 60,1)	(11,0 : 60,1)	(6,9 : 60,0)
Central memory CD4 T cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	32,2	32,0	32,4
(Minimum : Maximum)	(8,7 : 51,3)	(8,7 : 51,3)	(16,7 : 49,8)
Effector memory CD4 T cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	24,8	26,7	22,4
(Minimum : Maximum)	(10,9 : 55,0)	(14,4 : 48,9)	(10,9 : 55,0)
TEMRA CD4 T cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	1,8	2,2	1,4
(Minimum : Maximum)	(0,2 : 60,6)	(0,4 : 60,6)	(0,2 : 5,1)
Th1 cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	15,1	16,0	12,3
(Minimum : Maximum)	(5,5 : 34,3)	(5,5 : 34,3)	(7,2 : 25,2)
Données manquantes	1	0	1
Th2 cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	7,9	7,7	7,9
(Minimum : Maximum)	(0,8 : 20,2)	(0,8 : 17,8)	(4,9 : 20,2)
Données manquantes	1	0	1
Th17 cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	14,4	15,3	14,0
(Minimum : Maximum)	(3,5 : 29,7)	(3,5 : 29,7)	(7,1 : 28,2)
Données manquantes	1	0	1
Th1 Th17 cells Pct of CD4 (%)			
Médiane	15,6	17,4	12,0
(Minimum : Maximum)	(3,2 : 42,2)	(3,2 : 27,6)	(6,4 : 42,2)
Données manquantes	1	0	1

Tableau 24 : Profil cytokinique et lymphocytaire à 6 semaines

	Total (n = 59)	Nivolumab ou Pembrolizumab (n = 34)	Ipilimumab + Ni- volumab (n = 25)
Echantillon à 6 semaines (n = 57)			
Non effectué	6 (10,5 %)	4 (12,5 %)	2 (8,0 %)
Effectué	51 (89,5 %)	28 (87,5 %)	23 (92,0 %)
Données manquantes	2	2	0
TNF plasmatique (pg/ml) (n = 51)			
Médiane	1,053	1,027	1,179
(Minimum : Maximum)	(0,226 : 11,662)	(0,361 : 6,275)	(0,226 : 11,662)
IL2 plasmatique (pg/ml) (n = 51)			
Médiane	0,200	0,160	0,280
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 4,094)	(0,000 : 0,558)	(0,000 : 4,094)
IL6 plasmatique (pg/ml) (n = 51)			
Médiane	1,478	1,310	1,989
(Minimum : Maximum)	(0,239 : 21,316)	(0,348 : 20,859)	(0,239 : 21,316)
IFN γ plasmatique (pg/ml) (n = 51)			
Médiane	7,419	6,620	7,607
(Minimum : Maximum)	(2,171 : 411,969)	(2,171 : 33,574)	(3,231 : 411,969)
Lymphocytes (10E9/L) (n = 49)			
Médiane	1,455	1,330	1,550
(Minimum : Maximum)	(0,500 : 14,300)	(0,600 : 14,300)	(0,500 : 2,800)
Données manquantes	2	1	1
CD3 T cells (10E9/L) (n = 43)			
Médiane	0,878	0,870	0,907
(Minimum : Maximum)	(0,341 : 10,696)	(0,341 : 10,696)	(0,349 : 2,408)
Données manquantes	8	5	3
CD4 T cells (10E9/L) (n = 43)			
Médiane	0,635	0,532	0,657
(Minimum : Maximum)	(0,179 : 8,579)	(0,272 : 8,579)	(0,179 : 1,457)
Données manquantes	8	5	3
CD8 T cells (10E9/L) (n = 43)			
Médiane	0,198	0,232	0,190
(Minimum : Maximum)	(0,046 : 1,551)	(0,046 : 1,551)	(0,070 : 0,614)
Données manquantes	8	5	3
Naive CD4 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,198	0,171	0,248
(Minimum : Maximum)	(0,048 : 4,384)	(0,048 : 4,384)	(0,078 : 0,611)
Données manquantes	9	5	4
Naive CD8 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,054	0,055	0,042
(Minimum : Maximum)	(0,007 : 0,408)	(0,007 : 0,408)	(0,007 : 0,193)
Données manquantes	9	5	4

Central memory CD4 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,198	0,193	0,203
(Minimum : Maximum)	(0,038 : 2,256)	(0,072 : 2,256)	(0,038 : 0,749)
Données manquantes	9	5	4
Central memory CD8 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,008	0,011	0,005
(Minimum : Maximum)	(0,001 : 0,146)	(0,002 : 0,146)	(0,001 : 0,075)
Données manquantes	9	5	4
Effector memory CD4 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,186	0,164	0,205
(Minimum : Maximum)	(0,053 : 1,776)	(0,056 : 1,776)	(0,053 : 0,561)
Données manquantes	9	5	4
Effector memory CD8 T cells (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,051	0,048	0,059
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,568)	(0,005 : 0,568)	(0,012 : 0,249)
Données manquantes	9	5	4
TEMRA CD4 T (10E9/L) (n=42)			
Médiane	0,013	0,013	0,011
(Minimum : Maximum)	(0,001 : 0,178)	(0,003 : 0,178)	(0,001 : 0,036)
Données manquantes	9	5	4
TEMRA CD8 T (10E9/L) (n = 42)			
Médiane	0,074	0,073	0,074
(Minimum : Maximum)	(0,007 : 0,901)	(0,014 : 0,901)	(0,007 : 0,286)
Données manquantes	9	5	4
Th1 cells (10E9/L) (n = 41)			
Médiane	0,116	0,093	0,142
(Minimum : Maximum)	(0,023 : 0,935)	(0,041 : 0,935)	(0,023 : 0,409)
Données manquantes	10	7	3
Th2 cells (10E9/L) (n = 41)			
Médiane	0,054	0,054	0,058
(Minimum : Maximum)	(0,011 : 1,064)	(0,018 : 1,064)	(0,011 : 0,195)
Données manquantes	10	7	3
Th17 cells (10E9/L) (n = 41)			
Médiane	0,082	0,082	0,085
(Minimum : Maximum)	(0,023 : 1,261)	(0,039 : 1,261)	(0,023 : 0,309)
Données manquantes	10	7	3
Th1 Th17 cells (10E9/L) (n = 41)			
Médiane	0,087	0,089	0,084
(Minimum : Maximum)	(0,014 : 0,461)	(0,028 : 0,461)	(0,014 : 0,348)
Données manquantes	10	7	3
Naive CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 44)			
Médiane	22,9	22,6	22,9
(Minimum : Maximum)	(6,2 : 71,3)	(10,1 : 53,2)	(6,2 : 71,3)
Données manquantes	7	4	3

Central memory CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 44)			
Médiane	4,1	5,4	3,1
(Minimum : Maximum)	(0,6 : 19,3)	(1,2 : 19,3)	(0,6 : 12,2)
Données manquantes	7	4	3
Effector memory CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 44)			
Médiane	25,6	23,7	26,3
(Minimum : Maximum)	(3,2 : 83,6)	(3,2 : 43,0)	(10,3 : 83,6)
Données manquantes	7	4	3
TEMRA CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 44)			
Médiane	40,0	42,0	38,3
(Minimum : Maximum)	(4,3 : 77,0)	(19,8 : 77,0)	(4,3 : 59,2)
Données manquantes	7	4	3
CD4 T cells Pct of CD3 (%) (n = 45)			
Médiane	71,0	68,5	72,2
(Minimum : Maximum)	(40,4 : 85,0)	(40,4 : 85,0)	(51,2 : 83,8)
Données manquantes	6	4	2
CD8 T cells Pct of CD3 (%) (n = 45)			
Médiane	22,3	22,8	21,5
(Minimum : Maximum)	(12,6 : 45,5)	(12,6 : 43,0)	(13,7 : 45,5)
CD3 T cells Pct of lymphocytes (%) (n = 45)			
Médiane	69,2	62,1	71,3
(Minimum : Maximum)	(34,1 : 86,0)	(34,1 : 84,0)	(38,2 : 86,0)
Données manquantes	6	4	2
Naive CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 44)			
Médiane	31,6	32,3	30,4
(Minimum : Maximum)	(9,5 : 64,0)	(9,5 : 60,4)	(17,3 : 64,0)
Données manquantes	7	4	3
Central memory CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 44)			
Médiane	31,2	34,0	30,7
(Minimum : Maximum)	(14,9 : 52,9)	(15,8 : 48,9)	(14,9 : 52,9)
Données manquantes	7	4	3
Effector memory CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 44)			
Médiane	28,7	26,3	33,5
(Minimum : Maximum)	(14,4 : 51,7)	(14,4 : 44,9)	(17,4 : 51,7)
Données manquantes	7	4	3
TEMRA CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 44)			
Médiane	1,8	2,5	1,3
(Minimum : Maximum)	(0,7 : 13,4)	(0,7 : 13,4)	(0,8 : 4,2)
Données manquantes	7	4	3
Th1 cells Pct of CD4 (%) (n = 43)			
Médiane	17,8	15,8	20,5
(Minimum : Maximum)	(7,6 : 42,8)	(7,6 : 36,4)	(8,0 : 42,8)
Données manquantes	8	6	2
Th2 cells Pct of CD4 (%) (n = 43)			
Médiane	7,9	7,6	8,2
(Minimum : Maximum)	(3,1 : 22,8)	(3,1 : 22,8)	(4,5 : 14,5)
Données manquantes	8	6	2

Th17 cells Pct of CD4 (%) (n = 43)			
Médiane	12,8	12,9	12,8
(Minimum : Maximum)	(3,5 : 29,3)	(6,8 : 29,3)	(3,5 : 21,5)
Données manquantes	8	6	2
Th1 Th17 cells Pct of CD4 (%) (n = 43)			
Médiane	13,9	14,9	11,4
(Minimum : Maximum)	(4,7 : 27,2)	(5,4 : 24,8)	(4,7 : 27,2)
Données manquantes	8	6	2

Tableau 25 : Profil cytokinique et lymphocytaire à 12 semaines

	Nivolumab ou		
		Pembro- lizumab (n = 34)	Ipilimumab + Nivolumab (n = 25)
	Total (n = 59)		
Echantillon à 12 semaines (n = 54)			
Non effectué	9 (16,7 %)	4 (12,9 %)	5 (21,7 %)
Effectué	45 (83,3 %)	27 (87,1 %)	18 (78,3 %)
Données manquantes	5	3	2
TNF plasmatique (pg/ml) (n = 45)			
Médiane	0,981	0,830	1,087
(Minimum : Maximum)	(0,313 : 4,835)	(0,403 : 4,835)	(0,313 : 2,852)
IL2 plasmatique (pg/ml) (n = 45)			
Médiane	0,241	0,227	0,381
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 2,964)	(0,000 : 0,589)	(0,000 : 2,964)
IL6 plasmatique (pg/ml) (n = 45)			
Médiane	1,488	1,074	1,868
(Minimum : Maximum)	(0,314 : 9,932)	(0,314 : 8,813)	(0,326 : 9,932)
IFNg plasmatique (pg/ml) (n = 45)			
Médiane	5,745	5,490	6,339
(Minimum : Maximum)	(1,910 : 1825,500)	(1,931 : 44,191)	(1,910 : 1825,500)
Lymphocytes (10E9/L) (n = 43)			
Médiane	1,400	1,400	1,450
(Minimum : Maximum)	(0,500 : 10,900)	(0,500 : 10,900)	(0,900 : 3,000)
Données manquantes	2	0	2
CD3 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,854	0,849	0,878
(Minimum : Maximum)	(0,299 : 7,870)	(0,299 : 7,870)	(0,436 : 2,469)
Données manquantes	6	3	3
CD4 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,578	0,550	0,692
(Minimum : Maximum)	(0,193 : 4,903)	(0,193 : 4,903)	(0,291 : 1,874)
Données manquantes	6	3	3
CD8 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,234	0,222	0,234
(Minimum : Maximum)	(0,060 : 2,463)	(0,060 : 2,463)	(0,098 : 0,488)
Données manquantes	6	3	3
Naive CD4 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,207	0,182	0,230
(Minimum : Maximum)	(0,044 : 1,044)	(0,044 : 1,044)	(0,072 : 0,855)
Données manquantes	6	3	3
Naive CD8 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,049	0,049	0,053
(Minimum : Maximum)	(0,013 : 0,874)	(0,013 : 0,874)	(0,020 : 0,288)
Données manquantes	6	3	3

Central memory CD4 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,197	0,196	0,256
(Minimum : Maximum)	(0,032 : 1,530)	(0,032 : 1,530)	(0,034 : 0,441)
Données manquantes	6	3	3
Central memory CD8 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,008	0,010	0,006
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,084)	(0,000 : 0,084)	(0,001 : 0,035)
Données manquantes	6	3	3
Effector memory CD4 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,180	0,150	0,200
(Minimum : Maximum)	(0,046 : 2,255)	(0,046 : 2,255)	(0,089 : 0,530)
Données manquantes	6	3	3
Effector memory CD8 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,050	0,044	0,069
(Minimum : Maximum)	(0,002 : 0,503)	(0,002 : 0,503)	(0,024 : 0,143)
Données manquantes	6	3	3
TEMRA CD4 T cells(10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,012	0,015	0,011
(Minimum : Maximum)	(0,002 : 0,265)	(0,002 : 0,265)	(0,003 : 0,074)
Données manquantes	6	3	3
TEMRA CD8 T cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,091	0,095	0,072
(Minimum : Maximum)	(0,020 : 1,003)	(0,022 : 1,003)	(0,020 : 0,261)
Données manquantes	6	3	3
Th1 cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,098	0,089	0,133
(Minimum : Maximum)	(0,018 : 0,780)	(0,018 : 0,780)	(0,044 : 0,419)
Données manquantes	6	3	3
Th2 cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,053	0,053	0,053
(Minimum : Maximum)	(0,003 : 0,677)	(0,003 : 0,677)	(0,016 : 0,189)
Données manquantes	6	3	3
Th17 cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,087	0,083	0,098
(Minimum : Maximum)	(0,025 : 1,191)	(0,025 : 1,191)	(0,035 : 0,307)
Données manquantes	6	3	3
Th1 Th17 cells (10E9/L) (n = 39)			
Médiane	0,082	0,070	0,090
(Minimum : Maximum)	(0,022 : 0,941)	(0,022 : 0,941)	(0,025 : 0,214)
Données manquantes	6	3	3
Naive CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 40)			
Médiane	22,5	21,8	22,9
(Minimum : Maximum)	(7,8 : 70,6)	(8,7 : 61,0)	(7,8 : 70,6)
Données manquantes	5	3	2

Central memory CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 40)			
Médiane	3,3	3,8	2,9
(Minimum : Maximum)	(0,6 : 20,9)	(0,6 : 20,9)	(0,6 : 7,2)
Données manquantes	5	3	2
Effector memory CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 40)			
Médiane	26,3	21,8	29,6
(Minimum : Maximum)	(2,0 : 54,8)	(2,0 : 40,8)	(7,9 : 54,8)
Données manquantes	5	3	2
TEMRA CD8 T cells Pct of CD8 (%) (n = 40)			
Médiane	45,0	45,8	45,0
(Minimum : Maximum)	(12,0 : 81,3)	(25,6 : 81,3)	(12,0 : 59,4)
Données manquantes	5	3	2
CD4 T cells Pct of CD3 (%) (n = 40)			
Médiane	68,6	66,0	70,8
(Minimum : Maximum)	(43,7 : 81,3)	(43,7 : 81,3)	(51,6 : 78,8)
Données manquantes	5	3	2
CD8 T cells Pct of CD3 (%) (n = 40)			
Médiane	23,3	23,6	22,3
(Minimum : Maximum)	(13,2 : 50,3)	(13,2 : 50,3)	(15,8 : 33,9)
Données manquantes	5	3	2
CD3 T cells Pct of lymphocytes (%) (n = 40)			
Médiane	65,6	64,7	72,9
(Minimum : Maximum)	(37,8 : 87,2)	(37,8 : 80,6)	(39,6 : 87,2)
Données manquantes	5	3	2
Naive CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	33,4	32,5	37,7
(Minimum : Maximum)	(9,7 : 60,0)	(9,7 : 60,0)	(16,5 : 56,5)
Données manquantes	5	3	2
Central memory CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	33,5	33,9	32,4
(Minimum : Maximum)	(7,6 : 55,1)	(7,6 : 55,1)	(10,9 : 48,0)
Données manquantes	5	3	2
Effector memory CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	27,7	26,5	30,6
(Minimum : Maximum)	(10,9 : 47,1)	(10,9 : 47,1)	(16,3 : 46,9)
Données manquantes	5	3	2
TEMRA CD4 T cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	2,2	2,6	1,7
(Minimum : Maximum)	(0,3 : 62,4)	(0,6 : 62,4)	(0,3 : 3,9)
Données manquantes	5	3	2
Th1 cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	16,6	16,4	18,6
(Minimum : Maximum)	(4,3 : 33,3)	(4,3 : 30,6)	(9,5 : 33,3)
Données manquantes	5	3	2

Th2 cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	8,6	8,6	8,7
(Minimum : Maximum)	(0,7 : 17,5)	(0,7 : 17,2)	(4,7 : 17,5)
Données manquantes	5	3	2
Th17 cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	14,2	13,7	14,3
(Minimum : Maximum)	(5,9 : 28,4)	(5,9 : 28,4)	(6,3 : 24,0)
Données manquantes	5	3	2
Th1 Th17 cells Pct of CD4 (%) (n = 40)			
Médiane	13,4	15,7	12,2
(Minimum : Maximum)	(5,1 : 28,0)	(5,1 : 26,2)	(6,7 : 28,0)
Données manquantes	5	3	2

Tableau 26 : Profil cytokinique et lymphocytaire à Baseline des toxicités sous immunothérapie
(tableau complet)

	Au moins 1 effet indésirable		
	Non n = 32	Oui n = 27	
IL2 plasmatique (pg/ml)			p = 0,9575
Médiane	0,196	0,173	
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 1,219)	(0,000 : 1,234)	
IL6 plasmatique (pg/ml) (n = 59)			p = 0,1400
Médiane	1,180	1,674	
(Minimum : Maximum)	(0,418 : 61,355)	(0,000 : 21,963)	
IFNg plasmatique (pg/ml) (n = 59)			p = 0,2476
Médiane	5,220	6,113	
(Minimum : Maximum)	(1,291 : 91,945)	(0,314 : 212,359)	
Lymphocytes (10E9/L) (n = 59)			p = 0,5839
Médiane	1,400	1,200	
(Minimum : Maximum)	(0,200 : 2,200)	(0,200 : 3,600)	
Lymphocytes T CD3 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,5130
Médiane	0,871	0,751	
(Minimum : Maximum)	(0,141 : 1,778)	(0,111 : 2,934)	
Lymphocytes T CD4 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,5839
Médiane	0,629	0,558	
(Minimum : Maximum)	(0,094 : 1,151)	(0,073 : 1,643)	
Lymphocytes T CD8 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,6701
Médiane	0,188	0,142	
(Minimum : Maximum)	(0,021 : 0,609)	(0,019 : 0,965)	
Lymphocytes T CD4 naïfs (10E9/L) (n = 59)			p = 0,1662
Médiane	0,242	0,210	
(Minimum : Maximum)	(0,050 : 0,573)	(0,011 : 0,889)	
Lymphocytes T CD8 naïfs (10E9/L) (n = 59)			p = 0,9514
Médiane	0,053	0,043	
(Minimum : Maximum)	(0,010 : 0,114)	(0,005 : 0,311)	
Lymphocytes T CD4 mémoire central (10E9/L) (n = 59)			p = 0,4840
Médiane	0,197	0,206	
(Minimum : Maximum)	(0,020 : 0,401)	(0,027 : 0,702)	
Lymphocytes T CD8 mémoire central (10E9/L) (n = 59)			p = 0,7378
Médiane	0,007	0,010	
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,041)	(0,001 : 0,071)	
Lymphocytes T CD4 mémoire effecteur (10E9/L) (n = 59)			p = 0,3009
Médiane	0,156	0,127	
(Minimum : Maximum)	(0,015 : 0,445)	(0,017 : 0,557)	
L T CD8 mémoire effecteur (10E9/L) (n = 59)			p = 0,5735
Médiane	0,034	0,032	
(Minimum : Maximum)	(0,000 : 0,154)	(0,005 : 0,204)	
			p = 0,0942

L T TEMRA CD4(10E9/L)(n = 59)			
Médiane	0,013	0,009	
(Minimum : Maximum)	(0,002 : 0,224)	(0,000 : 0,204)	
L T TEMRA CD8 (10E9/L) (n = 59)			p = 0,6924
Médiane	0,071	0,057	
(Minimum : Maximum)	(0,010 : 0,451)	(0,005 : 0,691)	
Lymphocytes Th1 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,4622
Médiane	0,090	0,078	
(Minimum : Maximum)	(0,005 : 0,230)	(0,013 : 0,564)	
Données manquantes	2	0	
Lymphocytes Th2 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,1743
Médiane	0,045	0,065	
(Minimum : Maximum)	(0,003 : 0,122)	(0,007 : 0,165)	
Données manquantes	2	0	
Lymphocytes Th17 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,4526
Médiane	0,085	0,092	
(Minimum : Maximum)	(0,011 : 0,190)	(0,009 : 0,276)	
Données manquantes	2	0	
Lymphocytes Th1 Th17 (10E9/L) (n = 57)			p = 0,5543
Médiane	0,086	0,070	
(Minimum : Maximum)	(0,008 : 0,182)	(0,010 : 0,447)	
Données manquantes	2	0	
LT CD8 naïfs parmi les T CD8 (%) (n = 59)			p = 0,6701
Médiane	24,6	27,0	
(Minimum : Maximum)	(10,4 : 59,4)	(6,6 : 76,0)	
LT CD8 mémoire central parmi les T CD8 (%) (n = 59)			p = 0,5278
Médiane	4,9	5,9	
(Minimum : Maximum)	(0,2 : 16,0)	(0,8 : 20,2)	
LT CD8 mémoire effecteur parmi les T CD8 (%) (n = 59)			p = 0,8432
Médiane	21,0	19,7	
(Minimum : Maximum)	(0,4 : 40,5)	(6,4 : 50,6)	
TEMRA CD8 parmi les T CD8 (%) (n = 59)			p = 0,9273
Médiane	42,7	44,4	
(Minimum : Maximum)	(18,0 : 78,3)	(8,7 : 72,0)	
LT CD4 parmi les T CD3 (%) (n = 59)			p = 0,2767
Médiane	72,0	68,8	
(Minimum : Maximum)	(41,1 : 87,1)	(41,3 : 84,2)	
LT CD8 parmi les LT CD3 (%) (n = 59)			p = 0,3080
Médiane	20,5	23,3	
(Minimum : Maximum)	(10,1 : 48,7)	(13,1 : 48,7)	
LT CD3 parmi les lymphocytes (%) (n = 59)			p = 0,8911
Médiane	64,6	62,6	
(Minimum : Maximum)	(38,4 : 83,4)	(8,3 : 85,2)	
LT CD4 naïfs parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,1207
Médiane	38,8	32,0	
(Minimum : Maximum)	(16,3 : 60,1)	(6,9 : 60,0)	

LT CD4 mémoire central parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,0015
Médiane	28,4	37,0	
(Minimum : Maximum)	(8,7 : 46,4)	(24,9 : 51,3)	
LT CD4 mémoire effecteur parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,9394
Médiane	24,8	24,1	
(Minimum : Maximum)	(13,1 : 50,0)	(10,9 : 55,0)	
LT CD4 TEMRA parmi les LT CD4 (%) (n = 59)			p = 0,0842
Médiane	2,4	1,4	
(Minimum : Maximum)	(0,4 : 60,6)	(0,2 : 12,4)	
L Th1 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,7375
Médiane	16,0	13,2	
(Minimum : Maximum)	(5,5 : 25,2)	(7,2 : 34,3)	
Données manquantes	1	0	
L Th2 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,0280
Médiane	7,0	9,1	
(Minimum : Maximum)	(0,8 : 12,8)	(4,9 : 20,2)	
Données manquantes	1	0	
L Th17 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,0297
Médiane	13,3	16,4	
(Minimum : Maximum)	(3,5 : 29,7)	(9,9 : 28,2)	
Données manquantes	1	0	
L Th1 Th17 parmi les LT CD4 (%) (n = 58)			p = 0,4685
Médiane	15,8	15,3	
(Minimum : Maximum)	(5,7 : 27,6)	(3,2 : 42,2)	
Données manquantes	1	0	

Profil cytokinique et lymphocytaire associés aux toxicités sous immunothérapie dans les mélanomes métastatiques

Objectif : Établir un profil cytokinique et lymphocytaire prédisposant aux toxicités immuno-induites chez les patients traités par immunothérapie dans les mélanomes métastatiques.

Matériels et méthode : Étude sur cohorte prospective, multicentrique, incluant 59 patients traités par immunothérapie (mono ou bithérapie) pour un mélanome métastatique entre juin 2019 et décembre 2021. Les dosages cytokiniques et lymphocytaires ont été réalisés à Baseline, 6 semaines et 12 semaines. L'évènement était l'apparition au moins un effet indésirable immuno-induit.

Résultats : La proportion des lymphocytes centraux mémoires (37 % vs 28,4 %, $p = 0,0015$) parmi les lymphocytes T CD4 était significativement plus élevé chez les patients développant une toxicité sous immunothérapie. De même, le pourcentage des lymphocytes au profil Th2 (9,1 % vs 7,0 %, $p = 0,0280$) et des lymphocytes au profil Th17 (16,4 % vs 13,3 %, $p = 0,0297$) parmi les lymphocytes T CD4 était significativement plus élevé chez les patients développant une toxicité sous immunothérapie. Le reste des dosages cytokiniques et lymphocytaires n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Conclusion : Les résultats de notre étude ont permis de mettre en évidence un profil cytokinique et lymphocytaire prédisposant à la survenue d'effet indésirable sous immunothérapie dans les mélanomes métastatiques.

TITRE EN ANGLAIS: Cytokine and lymphocyte profile of toxicities following immunotherapy in metastatic melanoma.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Dermatologie et Vénérologie

MOTS-CLÉS : mélanome métastatique, immunothérapie, cytokines, lymphocytes, effets indésirables, toxicité

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Nicolas MEYER