



HAL
open science

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Marius Nagel

► **To cite this version:**

Marius Nagel. Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297527

HAL Id: hal-03297527

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297527v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 mars 2018, sur le sujet :

INTERET ET APPORT DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES
MELANOMES

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par NAGEL Marius

né le 02/11/1991

Membres du Jury

Président : M. MERLIN Jean-Louis, Professeur des universités – Praticien hospitalier.

Juges : M. HARLE Alexandre, Maitre de conférence des universités – Praticien hospitalier.
M. GEOFFROIS Lionel, Responsable de département d'oncologie médicale.
M. PISIAS Alexis, pharmacien d'officine.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur MERLIN Jean-Louis,

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur MERLIN J-L. d'avoir accepté de diriger et présider cette thèse. C'est un immense honneur pour moi que d'avoir un docteur de votre stature pour mettre un point final à mes études de pharmacie. Merci beaucoup.

A Monsieur HARLE Alexandre,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, mais aussi pour les merveilleux concerts auxquels nous avons eu droit chaque année. Ma réussite serait de rythmer mes mots aussi bien que vous enchaînez les accords. Merci beaucoup.

A Monsieur GEOFFROIS Lionel,

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse en tant qu'expert médical.

A mon ami, PISIAS Alexis,

On le savait depuis longtemps que tu serais « LE JUGE » idéal. Immense merci à toi d'avoir accepté de juger cette thèse. Fais-le avec le plus d'objectivité possible, mais quand même essaie d'être de mon côté !... A tous nos délires partant de rien. Merci beaucoup.

A mes différents maîtres de stage,

Je souhaite, à travers cette thèse, remercier toutes les personnes qui m'ont accueilli au sein de leur service pour les différents stages auxquels j'ai pu participer. J'ai été autant un poids pour elles, qu'elles ont été un exemple pour moi.

Mme CONTE L. m'a permis de m'ouvrir au monde de la pharmacie industrielle. Merci pour ta gentillesse, ta patience (et ta menthe poivrée !).

Mme BULTEL S. et Mme BENSOUSSAN D., vous m'avez permis de découvrir le milieu hospitalier au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus (UTCT). Vous m'avez épaté par la passion qui vous anime chaque jour. Vous menez le service avec panache. J'ai été impressionné par votre activité. J'ai aussi pu découvrir (à mes dépens) la rigueur dont il fallait faire preuve à la rédaction d'un mémoire. Merci beaucoup.

Mme MARX et M TROGNON, vous m'avez accueilli au sein de la pharmacie centrale de Fameck. C'est vous qui m'avez fait découvrir le milieu officinal et pour cela, merci beaucoup. Merci de m'avoir tant appris et de m'avoir fait confiance alors que je sortais à peine du concours. Merci pour tout.

J'en viens maintenant aux remerciements de toutes celles et ceux qui m'ont aidé à tenir durant cette – longue – période d'étude.

Aux collègues Recipharm,

J'ai eu la joie de partager un an à vos côtés. Les relations purement professionnelles se sont petit à petit effacées aux bénéfices de relation plus personnelle. Vous m'avez accueilli de la meilleure des manières et je vous garde maintenant près de moi. Sophie, depuis le début je t'ai remarqué et te voilà maintenant à mes côtés. Merci pour tous ces bons moments passés, et j'espère les nombreux autres qui arrivent.

Aux amis pharmaciens,

A vous Chrystel, Lena, Mathilde, Delphine, Keivan, Bastien, Norman, Alexis (Encore !), JP, et les autres. Ne comptez pas sur moi pour tous vous citer, vous vous reconnaitrez j'en suis sûr. Mention spéciale à toi, Valentin, pour cette colocation qui restera un excellent souvenir. Vivement la prochaine session Free ride dans la goulotte! Des soirées plus ou moins concentrées aux cours plus ou moins amochés (ou l'inverse), les 6 années étudiantes sont passées bien trop vite grâce à vous (ou à cause de vous ?). Merci les amis.

Aux amis d'avant,

Dire que certains sont là depuis la maternelle... A vous Loan, Scop, Takacs, Alex, Polo, Mathis et les autres. Comme on en parlait souvent, qui aurait cru que du petit village de Trieux au lycée de Briey, en passant par le collège de Tucquegnieux nous aurions tous réussi comme nous l'avons fait ? J'ai tellement de bons moments en tête avec vous, et ce n'est pas prêt de s'arrêter là. Bande de « Shmirlaps », je vous assure que ma thèse est aussi carrée que nos plans.

Aux personnes qui comptent,

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

A vous Eric, Kim, Coraline, Quentin, pour ces délicieux moments maritimes, sur la bouée ou dans l'eau à découvrir le monde sous marin du plus bel endroit de France ! Et bien sûr, ces longues discussions autour d'un bon barbecue.

A vous les Lefebvres, d'abord pour ces moments passés à se marrer autour de jeux vidéos, mais surtout à toi, Christine, ma « tante adoptive », parce que je sais que tu me suis de loin et j'en suis très fier.

A vous les Minichs pour ces moments de « liberté ».

A ma famille,

Enfin, comme on dit, les meilleurs pour la fin : la famille. Vous avez tous été là pour me soutenir dans les moments plus ou moins difficiles, et c'est grâce à vous si j'en suis arrivé là.

Merci Lionel et Evelyne.

Merci parrain et Anunciata.

Merci Ghislaine pour ton accueil toujours chaleureux, et ma « résidence secondaire » que tu as transformée en petit cocon.

Merci Papy et mamie pour votre soutien tout au long de ces longues études ! De Fameck à Giens, beaucoup rêveraient d'être bichonné comme je l'ai été.

Babi, Jeannot, Martine, je pense que vous auriez été fiers de me voir devenir docteur. Jeannot, on aurait pu parler de mes résultats aux dernières courses (même que je me suis mis à l'athlétisme !). Babi, tu te serais fait un sang d'encre de me savoir courir tant de temps tout seul dans la montagne ! Et Martine, tu aurais continué à te demander pourquoi j'ai cette passion. Merci d'avoir été là.

Pierrot, si je rends ma thèse aussi pertinente que sont marrants tes « petits mots », j'ai tout gagné.

Merci marraine d'avoir été là dans tous les grands moments de ma vie, et de continuer à m'applaudir dans mes passions.

Merci Frania et Daniel. S'il y a bien une chose que je trouve positive cette dernière année, c'est bien de m'être rapproché de vous.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Merci les cousins, cousines pour ces longues discussions qui rendent les repas de famille un peu plus vivants ! Antoine parce que, si je passais ma soutenance de thèse comme tu passes tes oraux, je n'aurais aucune question à me poser sur la réussite de celle-ci. Félix parce que tu prouves que tout cela est superflu. Je suis parti de pas grand-chose pour faire quelque chose de grand, comme tu le fais dans ta vie d'artiste. Valentine pour toutes ces jolies discussions que nous avons eues. Quand on me posera des questions sur la cancérologie j'aurai sûrement la même tête que ton Nanuk quand on lui donne un ordre. Et enfin Agathe parce que j'aurais aimé que ma thèse soit aussi carrée que tout ce que tu fais. J'en profite aussi pour souhaiter à Kim bon courage dans ses futures – pas si proches – études.

Merci Basile de me montrer qu'avec de la volonté, tout est possible. Tous tes moments difficiles sont enfin récompensés. J'aurais aimé avoir une idée aussi précise que toi et tout faire comme tu l'as fait pour y arriver. Bravo !

Merci papa maman. Ai-je vraiment besoin de justifier les remerciements ? Tous ces sacrifices pour arriver à cette période qui clôture mes études. Vous avez réussi à me faire voler de mes propres ailes, certes bancales, mais je vole. Le rôle de papa/maman est réussi. Enorme merci à vous.

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



*« C'est dans les utopies d'aujourd'hui
que se trouvent les solutions de demain »*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
SERMENT DES APOTHICAIRES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	14
1 LES MELANOMES	17
1.1 DEFINITION MELANOME.....	17
1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE MELANOME	18
1.3 EPIDEMIOLOGIE.....	18
1.4 LES DIFFERENTS STADES DU MELANOME	19
1.5 LES CRITERES D'ÉVALUATION	21
1.6 LES TRAITEMENTS DES MELANOMES	23
2 L'IMMUNOTHERAPIE	25
2.1 DEFINITION DE L'IMMUNOTHERAPIE.....	25
2.2 LE SYSTEME IMMUNITAIRE	26
2.3 LES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	34
2.4 CONCLUSION	37
3 L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES MELANOMES METASTATIQUES : EVALUATION MEDICO-SCIENTIFIQUE.....	38
3.1 LE SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LES CANCERS	38
3.2 SIGNAUX DE CO-STIMULATION DES LYMPHOCYTES T.....	40
3.3 PARTICULARITES DES VOIES DE SIGNALISATION	43
3.4 CONCLUSION	44
4 LES MOLECULES ANTI-CTLA-4	45
4.1 LA CIBLE CTLA-4	45
4.2 TREMELIMUMAB.....	45
4.3 IPILIMUMAB.....	46
4.4 CONCLUSION	50
5 LES MOLECULES ANTI-PD-1 / ANTI-PD-L1	52
5.1 LES CIBLES PD-1/PD-L1.....	52
5.2 NIVOLUMAB	53
5.3 PEMBROLIZUMAB	57
5.4 PIDILIZUMAB.....	65

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

5.5	CONCLUSION	65
6	ANTI-PD-L1.....	67
6.1	LA CIBLE PD-L1.....	67
6.2	BMS-936559	68
6.3	ATEZOLIZUMAB	69
6.4	AVELUMAB.....	70
6.5	DURVALUMAB.....	71
6.6	CONCLUSION	72
7	LES DIFFERENTES STRATEGIES D'ASSOCIATION	73
7.1	CHIMIOETHERAPIE ET IMMUNOTHERAPIE	73
7.2	ANTI-PD-1 + ANTI-CTLA-4	73
7.3	ANTI-PD-L1 + ANTI-CTLA-4	80
7.4	IMMUNOTHERAPIE + THERAPIE CIBLEE	80
7.5	ANTI-CTLA-4 ASSOCIE A UNE THERAPIE PAR CYTOKINE.....	87
7.6	ANTI-PD-1/PD-L1 ASSOCIE AUX NOUVEAUX AGENTS IMMUNITAIRES	87
7.7	ANTI-PD-1 + RADIOTHERAPIE	89
7.8	ANTI-PD-1 + ANTI-PD-L1.....	91
7.9	IMMUNOTHERAPIE ET AGENTS AMELIORANT LA REPOSE INNEE	91
7.10	CONCLUSION.....	91
8	LES MARQUEURS DE SUIVI	93
8.1	BIOMARQUEURS ASSOCIES AUX THERAPIES ANTI-CTLA-4	94
8.2	BIOMARQUEURS ASSOCIES AUX THERAPIES ANTI-PD-1/PD-1.....	97
8.3	BIOMARQUEURS DE LA COMBINAISON ANTI-CTLA-4 / ANTI-PD-1	99
8.4	MICROBIOTE.....	100
8.5	CHARGE MUTATIONNELLE DE LA TUMEUR	100
8.6	CONCLUSION	101
9	L'IMMUNOTHERAPIE COMME TRAITEMENT ADJUVANT	102
9.1	LES TRAITEMENTS ADJUVANTS	102
9.2	IPILIMUMAB.....	102
9.3	ANTI-PD-1.....	104
9.4	CONCLUSION	104
10	CONCLUSION.....	106
	REFERENCES	107
	ANNEXE :.....	118

CRITERES RECIST..... 118

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AJCC : American Joint Comitee on Cancer (*Comité Américain sur le cancer*)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence National des produits de Santé et des Médicaments
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBNC : Cancer Bronchique Non à petites Cellules
CD : Cluster de Différenciation
Cellules NK : Cellules Natural Killers
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA : Food and Drug Administration (*Agence américaine de sécurité sanitaire*)
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IHC : ImmunoHistoChimie
INCA : Institut National du Cancer
IFN γ : Interféron gamma
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LB : Lymphocyte B
LDH : Lactate DesHydrogénase
LT : Lymphocyte T
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns (*Motifs moléculaires associés aux pathogènes*)
PD-1 : Programmed cell Death -1
PD-L1 : Programmed cell Death – Ligand 1
PRR : Pattern Recognition Receptors (*Reconnaisseur de motifs moléculaires*)
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TDM : Tomodensitométrie
TILs : Tumor Infiltrating Lymphocytes (*Lymphocytes infiltrant la tumeur*)
TLR : Toll Like Receptors (*Récepteurs de type Toll*)
TMB : Tumor Mutational Burden (*Charge en mutation tumorale*)
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis (*Tumeur, ganglions, métastases*)
UV : Ultra Violet
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

En reconnaissant les cellules malignes des cellules bénignes, le fameux médecin grec Hippocrate a décrit pour la première fois les cancers. Il leur a donné le nom de « karkinos » ou « karkinomas » signifiant « Crabe » en grec. L'analogie des prolongements de certaines tumeurs font facilement penser à cet animal ¹.

Cette maladie est sujette à beaucoup d'étude, notamment car elle était, est et sera un problème de santé publique majeur en France et dans les pays développés. Pour bien comprendre l'ampleur de la maladie, voici quelques chiffres donnés par l'OMS :

- Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde ; en 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie ²
- Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% au cours des deux prochaines décennies ²
- Environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque : le tabagisme, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, la consommation d'alcool, les phénomènes comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle ²
- Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant dans le monde environ 20% de la mortalité par cancer et près de 70% des décès par cancer du poumon ²
- Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain ²
- Plus de 60% des nouveaux cancers surviennent en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique latine. Ces régions représentent 70% des décès par cancer dans le monde ²
- On estime que le nombre de cas de cancer par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des deux prochaines décennies ².

D'autres chiffres donnés par la ligue contre le cancer sont impressionnants : 1 français sur deux et 1 française sur trois se verra diagnostiquer un cancer avant 85 ans, avec 60% de guérison ³. Nos comportements de plus en plus à risque induits par nos modes de vie font croître leur incidence.

Cependant, malgré un taux de mortalité toujours élevé, les cancers sont de mieux en mieux soignés. Bien loin de notre civilisation, les cancers ont commencé à être traités dans l'antiquité par cautérisation. Au Moyen âge, le médecin espagnol Avicenne recommandait l'excision des cancers en début d'évolution. Dans une époque plus moderne et avec des connaissances anatomiques beaucoup plus évoluées, on recommanda d'extraire non seulement la tumeur à son stade précoce, mais aussi les ganglions lymphatiques axillaires. C'est aussi à cette époque que la notion de « métastase » commence à être donnée. Dans les années 1900 plusieurs études épidémiologiques montrent les relations entre exposition à certains produits chimiques, danger physique et cancer. Parallèlement on commence à comprendre les mécanismes de formation des cancers et en conséquence les premiers traitements apparaissent. Les premières molécules contre le cancer arrivent : la chimiothérapie naît dans les années 80. Puis, au XXème siècle les chercheurs s'aperçoivent que s'aider de notre propre système de défense peut être bénéfique : l'immunothérapie apparaît ¹.

Selon l'OMS, le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme ². L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant des métastases. Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies nommées selon la cellule et le tissu à partir duquel il se forme.

L'OMS définit la maladie comme un dysfonctionnement d'origine psychologique, physique ou sociale qui se manifeste sous différentes formes. On définit alors le cancer comme un dysfonctionnement d'origine physique.

La lésion précancéreuse apparaît sur l'unité de vie la plus petite : la cellule². Elle se transforme, perd sa différenciation, se développe et prolifère de façon anarchique en formant un groupe de cellules transformées identique. Un amas appelé tumeur se forme et va petit à petit pouvoir acquérir une autonomie biologique et fonctionner indépendamment des autres cellules. Lorsque la tumeur dépasse la délimitation habituelle, elle peut envahir les parties adjacentes puis croître dans d'autres organes. On parle alors de métastases.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Les hommes et les femmes ne sont pas égaux vis-à-vis de cette maladie, du fait de leur physiologie et anatomie. Le cancer du poumon, de la prostate, du colon et du rectum, de l'estomac et du foie sont les plus courants chez l'homme, tandis que l'on diagnostique plus fréquemment chez les femmes les cancers du sein, du colon et du rectum, du col de l'utérus et de l'estomac ².

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser à un cancer particulier: le mélanome (ou plutôt, les mélanomes). Il n'est pas classé parmi les cancers les plus fréquents, par contre il s'agit d'un des cancers les plus mortels. De plus son incidence croît d'année en année depuis les années 70, de plus en plus importantes des vacances à en croire la recrudescence des campagnes de prévention contre les effets du soleil.

Au dernier stade de ce cancer, la chimiothérapie était le seul traitement disponible malgré sa très faible efficacité. Depuis quelques années, une nouvelle stratégie thérapeutique entrant dans la catégorie de l'immunothérapie est venue remplacer la chimiothérapie. Les résultats obtenus dans les différents essais cliniques ont été très probants, au point que plusieurs molécules sont maintenant utilisées en routine.

Cette thèse reprendra les différentes molécules d'immunothérapie utilisées dans le mélanome, les différentes stratégies de traitement ainsi que les différentes utilisations de ces molécules. Elle aura pour but de faire une photo, à un instant T, des stratégies thérapeutiques existantes dans le mélanome.

1 LES MELANOMES

1.1 DEFINITION MELANOME

Le mot *mélanome* vient du grec *mélas* qui signifie « noir » et *oma* qui signifie « tumeur ». Il s'agit d'un type de tumeurs de la peau qui s'identifie par une masse noire visible sur la peau.

L'organe le plus grand de notre corps humain, la peau, peut développer plusieurs types de tumeurs, la plupart du temps bénignes (« grain de beauté »), mais, dans certains cas, elles peuvent être malignes. Une masse de cellules cancéreuses se forme avec pour principal risque la propagation de cellules cancéreuses aux tissus alentours.

Il existe deux types de tumeur maligne dont les plus fréquentes, mais les moins agressifs et les plus facilement guérissables, sont les carcinomes. Dans ce cas la tumeur se développe à partir des kératinocytes (figure 2).

Le mélanome, lui, représente une minorité de cancers de la peau, mais il s'agit du plus grave d'entre eux⁴. Il se développe à partir de mélanocytes, cellules de la couche profonde de

l'épiderme destinées à produire la mélanine : le fameux pigment qui donne la couleur à la peau. Plus les rayons UV seront importants, plus la production de ce pigment le sera aussi⁵.

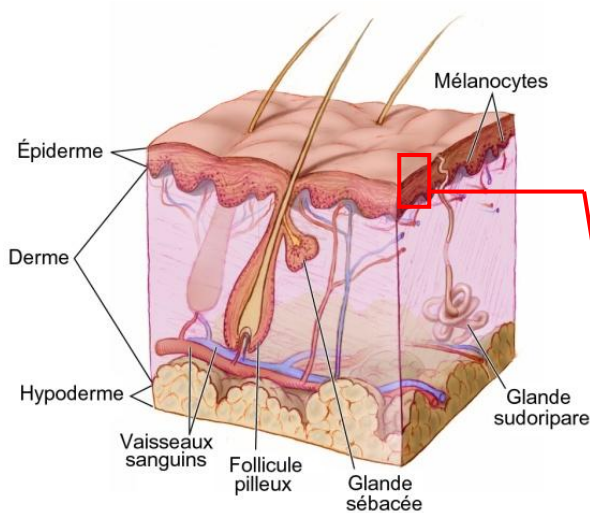


Figure 1 : Coupe de la peau⁶

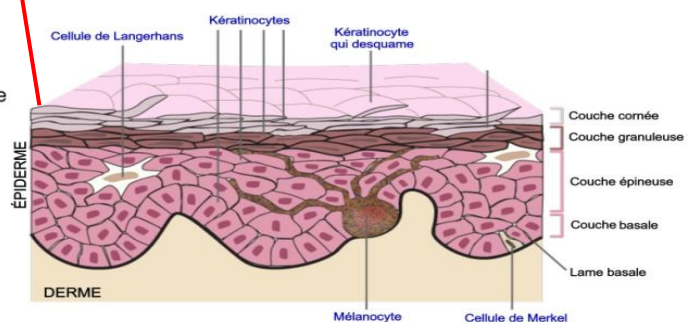


Figure 2 : Anatomie de l'épiderme⁶

L'épiderme représente la couche externe de la peau. Il est donc le premier rempart aux agressions extérieures, notamment de la part des rayons ultraviolets (U.V.).

Le patient consultera un médecin et/ou dermatologue le plus tôt possible lorsqu'une lésion sur peau saine apparaît, ou qu'un *naevus* stable jusqu'alors change rapidement. Le diagnostic

clinique du mélanome se fait alors à l'aide de la règle ABCDE (Asymétrie, Bordure, Couleur, Diamètre, Evolution). 4 types de mélanomes peuvent alors être suspectés.

1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE MELANOME

Le mélanome superficiel extensif est le type le plus fréquent. Il est lié à une forte exposition au soleil par le passé. Il s'étend d'abord horizontalement (en surface) puis au bout de quelques années verticalement (en profondeur). Généralement, on observe une tâche irrégulière pigmentée (brune ou noire) qui s'élargit progressivement ^{4 6}.

Le mélanome de Dubreuilh est lié à une exposition répétée aux U.V. et survient de façon quasi exclusive chez les personnes âgées. Tout comme le précédent, il s'étend d'abord horizontalement puis verticalement ^{4 7}.

Le mélanome acro-lentigineux quant à lui se situe sur la paume des mains, la plantes des pieds, ou sous les ongles. Il n'est pas lié à une exposition aux UV mais apparaît chez les personnes ayant la peau foncée. Son évolution est lui aussi horizontale puis verticale ⁴.

Le mélanome nodulaire correspond aux mélanomes ayant l'évolution la plus rapide. Il survient même sur les zones non exposée au soleil et, contrairement aux autres types de mélanome, il s'étend rapidement en profondeur. On l'observe par une surélévation de la peau, le plus souvent pigmentée voir ulcérée ^{8 9}.

1.3 EPIDEMIOLOGIE

Les 10 000 nouveaux mélanomes par an en France n'en font pas un des cancers les plus fréquents (50 000 pour le cancer de la prostate et du sein, les plus fréquents) mais on observe cependant une hausse de 3 à 5% par an, malgré les campagnes de prévention mise en œuvre chaque année. Le vieillissement de la population ainsi que la modification des loisirs et la mode des teints hâlés sont la cause de cette hausse ¹⁰. Malgré tout le mécanisme de formation des mélanomes est mal connu. Les mélanocytes sont les cellules d'origine, mais, bien que corrélés à l'exposition solaire brutale et intense, les mélanomes peuvent apparaître sur des zones non exposées.

Au début du XX^{ème} siècle les premières études épidémiologiques montrent une relation entre l'exposition au soleil et l'apparition de cancer de la peau. Les Ultraviolets émis par le soleil sont des rayons cancérigènes, ils augmentent la probabilité de voir apparaître des mutations. Parmi ces rayons, les UVA n'ont quasiment pas d'effet sur l'apparition des cancers tandis que

les UVB y ont un rôle majeur. Une exposition intermittente mais forte provoque des coups de soleil qui favorise le développement de mélanome ¹¹.

Comme tous les cancers, le mélanome est une maladie multifactorielle. Pour autant, l'exposition au soleil est la principale cause de l'augmentation des mélanomes, c'est pourquoi cinq principes de précautions ont été dictées par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) et sont de plus en plus répandus ¹².

- éviter de s'exposer au soleil entre 12h et 16h en été
- rechercher l'ombre
- se couvrir avec des vêtements
- utiliser de la crème solaire haute protection à renouveler régulièrement
- protéger particulièrement les enfants et personnes âgées.

On recommandera aussi d'auto-surveiller sa peau car plus le mélanome est détecté précocement, moins le stade sera évolué et plus le traitement sera efficace.

1.4 LES DIFFERENTS STADES DU MELANOME

Un mélanome se caractérise par son épaisseur, la présence ou non d'ulcération à sa surface et de son étendu aux ganglions ou aux organes (métastases). Il est très important et nécessaire de réaliser un bilan complet afin d'adapter au mieux le traitement.

Le bilan d'extension réalisé par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou pet-scanner détermine le statut TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) et oriente la stratégie thérapeutique :

- **T** : Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération). L'épaisseur va donner des renseignements sur l'extension de la maladie au moment du diagnostic, quand l'ulcération va montrer le niveau d'atteinte de l'épiderme ¹³.
- **N** : L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques. Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du mélanome primitif, se disséminer et toucher les ganglions situés à proximité. Elles peuvent alors former de nouvelles tumeurs appelées métastases ¹³.
- **M** : La présence ou non de métastase à distance. Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes, le plus souvent les poumons, le foie et le cerveau ¹³.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

La classification mise en place par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) permet de tenir compte de l'épaisseur, l'index mitotique, l'ulcération de la tumeur (T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et la taille des adénopathies (N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (M) et de définir un numéro pour chaque stade du mélanome.

- Le **stade I** désigne les mélanomes localisés de faible épaisseur ou non ulcérés. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints.
- Le **stade II** désigne les mélanomes localisés de plus grande épaisseur ou avec ulcération. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints.
- Le **stade III** désigne les mélanomes qui, quelle que soit leur épaisseur, présentent un envahissement locorégional : atteinte des ganglions lymphatiques.
- Le **stade IV** désigne les mélanomes, qui quelle que soit leur épaisseur et l'atteinte ganglionnaire, présente des métastases à distance. On parle aussi de mélanome métastatique.

Elle permet de définir le stade d'avancée du mélanome selon la légende suivante ¹⁴:

Classification tumorale T :

- T1 < 1mm
- T2 > 1mm et < 2mm
- T3 > 2mm et < 4mm
- T4 > 4mm
- a : sans ulcération
- b : avec ulcération

Classification ganglion N :

- N1 : 1 ganglion envahi
- N2 : 2-3 ganglions envahis
- N3 : 4 ganglions ou plus envahis
- a : micrométastase
- b : macrométastase
- c : métastases cutanées en transit/satellite sans ganglions atteints.

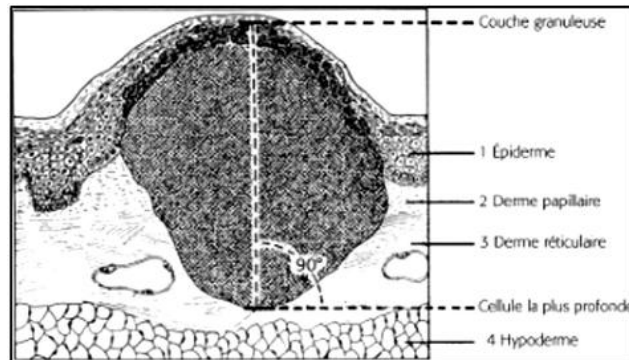
Classification métastase M :

- M1a : métastase cutanée / sous cutanée à distance / ganglions à distance / LDH normale
- M1b : pulmonaire LDH normale
- M1c : autres localisations, toutes localisations

En plus, il existe des critères qui aident à évaluer l'importance de la tumeur et/ou des métastases.

1.5 LES CRITERES D'EVALUATION

Les médecins se basent principalement sur **l'indice de Breslow** pour définir le pronostic de survie globale à cinq ans d'un malade atteint de mélanome. Il correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur et il s'exprime en millimètre (Figure 3). C'est le principal marqueur de survie du mélanome. Plus l'indice sera petit, plus la chance de survie globale à 5 ans sera grande ¹⁵.



Le niveau d'invasion est ajouté à l'indice de Breslow. Il détermine le niveau de pénétration de la tumeur dans les différentes couches de la peau pour les tumeurs inférieures à 1mm ¹⁷. Le niveau d'invasion (ou niveau de Clark) est classé en 5 niveau de gravité mais a une valeur pronostique plus faible que le niveau de Breslow.

- Niveau I : Envahissement dermique
- Niveau II : Envahissement du sommet des papilles dermiques
- Niveau III : Envahissement de tout le derme papillaire
- Niveau IV : Rupture de la barrière réticulaire et envahissement du derme réticulaire
- Niveau V : Envahissement du derme profond et de l'hypoderme.

Tableau 1 : Mélanomes primitifs cutanés

	Stade	TNM	Indice de Breslow	Ulcération	Critères	
					Niveau de Clark et Mihm	Adénopathie Métastase
Mélanomes primitifs cutané	IA	T1a N0 M0	T<1mm	Sans	II ou III	
	IB	T1b N0 M0	T<1mm	Avec	IV ou V	
		T2a N0 M0	1mm<T<2mm	Sans		
	IIA	T2b N0 M0	1mm<T<2mm	Avec		
		T3a N0 M0	2mm<T<4mm	Avec		
	IIB	T3b N0 M0	2mm<T<4mm	Avec		
		T4a N0 M0	T>4mm	Sans		
	IIC	T4b N0 M0	T>4mm	Avec		

Tableau 2 : Mélanomes avec métastases locorégionales cutanés ou ganglionnaires et avec métastases à distance

	Stade	TNM	Indice de Breslow	Ulcération	Critères	
					Adénopathie	Métastase
Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires	IIIa	Tout T, N1a, 2a, M0	Tous T	Sans	1, 2 ou 3 adénopathies microscopiques régionales	
	IIIB	Tous T, N1b, 2b, 2c, M0	Tous T	Sans	1, 2 ou 3 adénopathies microscopiques régionales ou métastases en transit	
		Tous T, N1a, 2a, 2c, M0	Tous T	Avec	1, 2 ou 3 adénopathies microscopiques régionales ou métastases en transit	
		Tous T, N1b, 2b, M0	Tous T	Avec	1, 2 ou 3 adénopathies macroscopiques	
	IIIC	Tous T, N3, M0	Tous T	Avec ou sans	>4 adénopathies régionales ou métastases en transit avec métastases ganglionnaires régionales	
Mélanomes avec métastases à distance	IV	Tous T, tous N, M1				Métastases à distance

Ces classifications permettent de déterminer le traitement le plus adapté parmi l'éventail thérapeutique de plus en plus important.

1.6 LES TRAITEMENTS DES MELANOMES

Le traitement sera choisi en Réunion de Consultation Pluridisciplinaire (RCP). Les objectifs seront, dans le meilleur des cas, de supprimer la tumeur et/ou les métastases. S'il est impossible de tout supprimer, le traitement sera destiné à ralentir la progression de la maladie, réduire les risques de récurrence et, bien sûr, traiter les symptômes ¹⁷. L'arbre décisionnel (figure 4) est accessible dans les bases de données du Vidal ®.

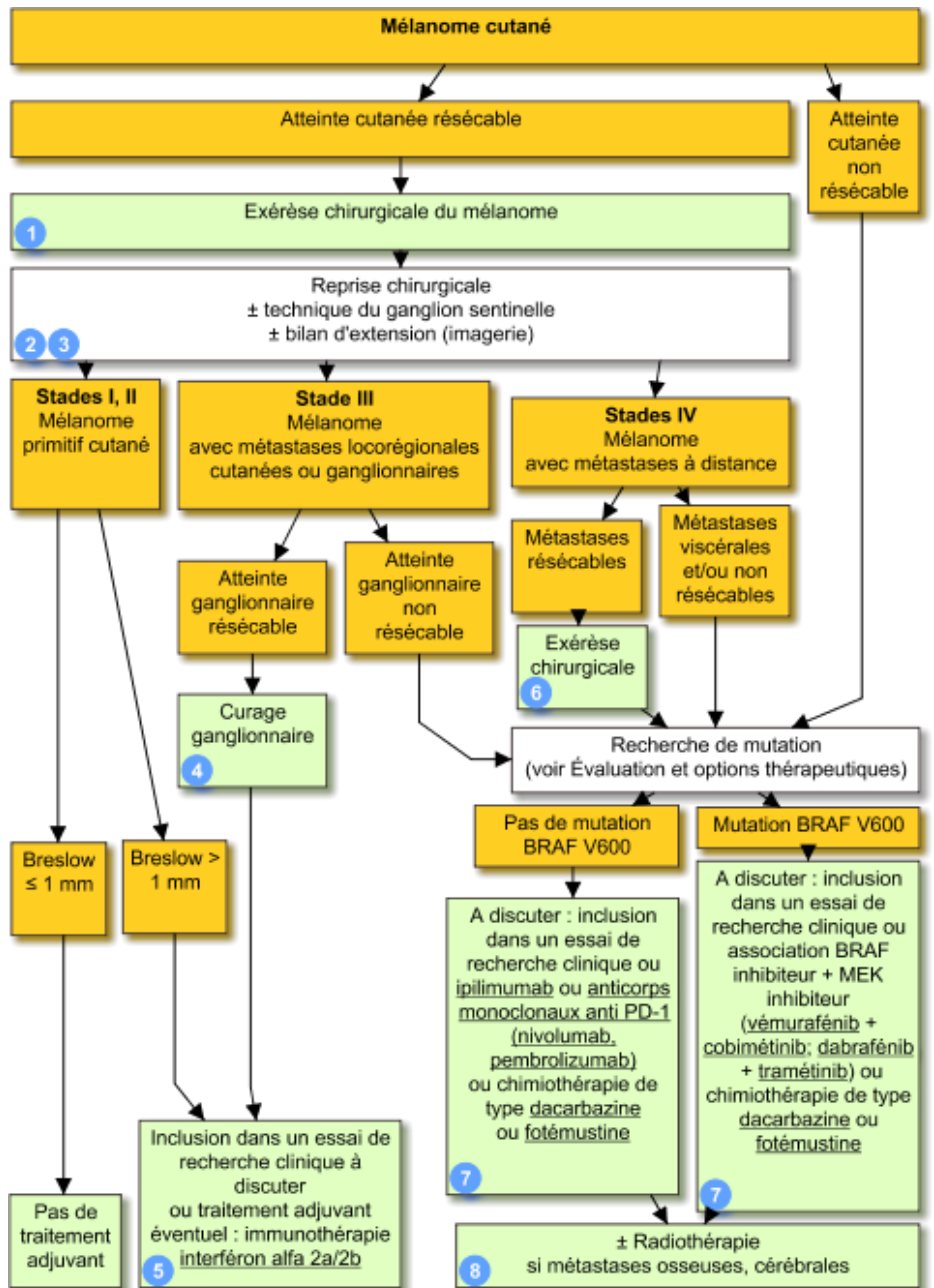


Figure 4 : Arbre décisionnel des traitements du mélanome ¹⁷

¹ Les traitements *Ipilimumab* et *anticorps monoclonaux* cités dans la figure 4 ont obtenu leur AMM

Dès que cela est possible, la priorité est donnée à la chirurgie. Lorsque la tumeur et/ou les métastases sont suffisamment petites, accessibles et n'ont pas atteint les tissus adjacents, leur exérèse permet une guérison totale. Les marges d'exérèse s'adaptent en fonction du score de Breslow. Plus il sera grand, plus les marges seront grandes. Si la tumeur est plus grande (>1mm) ou ulcérée, l'option de l'exérèse du ganglion sentinelle est discutée en RCP.

Lorsque les ganglions périphériques sont atteints, le curage ganglionnaire sera le traitement standard.

Eventuellement en complément de traitement chimique, la radiothérapie est utilisée après discussion en RCP. C'est le traitement standard des métastases osseuses symptomatiques. On l'utilise aussi quelque fois seule ou après exérèse de métastases cérébrales ¹⁷.

Il n'y a pas si longtemps encore, la chimiothérapie arrivait en première ligne dans le traitement adjuvant des mélanomes avec envahissement locorégional et métastatiques. Deux molécules étaient principalement utilisées : la dacarbazine et la fotémustine selon un plan choisi par l'équipe médicale en fonction du patient ¹⁸.

La dacarbazine et la fotémustine sont des antinéoplasiques cytostatiques, elles empêchent la croissance et le développement cellulaire. Elles agissent en inhibant la croissance cellulaire et la synthèse d'ADN ^{19 20}. Elles sont aussi sources de nombreux effets indésirables, parfois graves et qui apparaissent fréquemment, dont les deux principaux sont une baisse des cellules du sang (Anémie², leucopénie³ et thrombopénie⁴) et des problèmes digestifs, comme des nausées et vomissements.

Faute de mieux, cette stratégie thérapeutique avait comme unique but de maîtriser le développement de la maladie et soulager les symptômes.

Depuis quelques années, les médicaments d'immunothérapie ont fait leur apparition. Ils ont montré un rapport bénéfice risque supérieur à la chimiothérapie dans de nombreux cancers, dont les mélanomes, au point que la chimiothérapie n'est utilisée qu'en deuxième intention.

² Baisse du nombre des globules rouges

³ Baisse du nombre de globules blancs

⁴ Baisse du nombre de plaquettes

2 L'IMMUNOTHERAPIE

2.1 DEFINITION DE L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie constitue un ensemble de traitement qui utilise le système immunitaire. Elle est considérée comme une technique révolutionnaire, très efficace dans certains cas ce qui la propulse de plus en plus comme le traitement de référence de certains cancers. Il existe deux moyens d'utiliser ce traitement.

L'immunothérapie passive consiste à administrer des anticorps monoclonaux dirigés contre une cible moléculaire précise. Il est possible de cibler des facteurs nécessaires à la multiplication des cellules malignes, et ainsi bloquer leur prolifération, ou de déclencher une réaction immunitaire contre la tumeur. Cette thérapie totalement nouvelle est apparue pour les premières molécules (interleukines) dans les années 80²¹. Dans le cas précis du mélanome, le but est de restaurer la compétitivité du système immunitaire du patient contre les cellules tumorales.

L'immunothérapie active consiste à améliorer, activer ou restaurer la capacité du système immunitaire des patients atteints de cancers²¹. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire que nous allons passer en revue ci-après entre dans cette partie.

L'immunothérapie non spécifique a pour but de stimuler l'activité globale de notre système immunitaire. Les cytokines⁵, notamment les interférons et les interleukines, sont maintenant synthétisées par génie génétique et sont les substances les plus souvent utilisées en immunothérapie. Elles ont plusieurs fonctions : réguler l'inflammation, contrôler la formation de cellules du système immunitaire, activer ce système ou même défendre directement l'organisme. Lorsqu'une molécule de ce type se lie à son récepteur, elle entraîne une cascade de réaction métabolique qui déclenche ou modifie l'activité d'une cellule. En cancérologie, on utilise par exemple des injections d'interféron gamma, normalement synthétisé par les lymphocytes, notamment pour stimuler l'activité phagocytaire des macrophages et éliminer les cellules tumorales.

L'immunothérapie spécifique consiste à cultiver des cellules du malade afin de les rendre visibles par le système immunitaire ou de les rendre plus agressives.

⁵ Substances synthétisées par les cellules du système immunitaire qui visent à réguler son activité.

2.2 LE SYSTEME IMMUNITAIRE

2.2.1 DEFINITION

Le système immunitaire est l'ensemble des tissus, organes, cellules et molécules assurant l'immunité d'un organisme ²². Les cellules de ce système, appelées globules blancs, circulent dans le système sanguin et lymphatique. Cet ensemble travaille pour se défendre naturellement contre tout ce qui ne doit pas se trouver dans l'organisme : les infections extérieures, les cellules anormales et les envahisseurs étrangers. Il est commun de séparer le système immunitaire en deux parties.

2.2.2 LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE

Le système immunitaire inné, ou bien non spécifique, est le premier effectif contre les agressions. Comme son nom l'indique, il permet de se défendre de manière non spécifique contre les agressions. On inclut dans ce système :

- Les barrières physiques comme la peau, les substances antibactériennes qu'elle contient (lysozymes), l'acidité de l'estomac et les mucus sécrétés pour retenir les bactéries.
- Certaines cellules du sang circulant, en particulier les phagocytes (macrophages et polynucléaires neutrophiles) qui ont pour rôle d'éliminer les éléments extérieurs. Mais aussi les cellules Natural Killer qui reconnaissent les cellules infectées par des virus, s'y fixent et les détruisent ; et enfin les mastocytes qui contiennent des éléments chimiques destinées à éliminer les éléments extérieurs et cellules infectées.
- Le système du complément qui est un système enzymatique enveloppant l'élément extérieur à l'organisme pour attirer les phagocytes et éliminer cet élément.
- Les cytokines (interleukines, chimiokines et interférons) correspondent à des molécules de communication intercellulaire, sécrétées par les cellules en réponse à une stimulation (infection par exemple).
- Les anticorps naturels dirigés contre plusieurs antigènes, avec une liaison faible et une action limitée, mais néanmoins rapide.

Ce système intervient rapidement contre les agresseurs, mais il manque d'efficacité. Si l'élément anormal de l'organisme persiste, une réponse durable mais plus efficace se met en place : le système immunitaire spécifique.

2.2.3 LE SYSTEME IMMUNITAIRE SPECIFIQUE

Le système immunitaire adaptatif, ou spécifique intervient dans un second temps dans la réponse immunitaire, lorsque le système immunitaire inné ne suffit pas à éliminer l'agression. L'action de ce système est plus lente, mais plus efficace et plus spécifique.

Deux particularités caractérisent ce système. La première est qu'il s'adapte à chaque antigène et intervient spécifiquement contre celui-ci, rendant la réponse très efficace. La seconde est que la réponse dirigée contre un antigène est maintenue en mémoire, ce qui permet d'augmenter la rapidité d'action pour les attaques futures par ce même antigène.

Les cellules qui rentrent en jeu dans ce système sont les cellules de la lignée lymphoïde, les lymphocytes B (LB) et T (LT), ainsi que les substances qu'elles produisent : les anticorps.

2.2.3.1 Les lymphocytes

A la surface de ces cellules se trouvent des récepteurs qui permettent de reconnaître les antigènes des éléments extérieurs à l'organisme. 3 types de lymphocyte existent.

- **Les lymphocytes T**

Cette famille de lymphocyte est séparée en deux sous-parties car les clones créés peuvent avoir différentes fonctions. Certains inactivent directement la cellule infectée, dans ce cas ils seront appelés LT cytotoxiques ou CD8+. Certains facilitent l'activité des autres cellules par le biais de cytokines⁶, qui vont par exemple aider les macrophages à tuer les microbes phagocytés, ce sont les LT Helper ou CD4+.

- **Les lymphocytes B**

Leur rôle principal est de reconnaître une cible et d'élaborer les anticorps spécifiques à cette cible. Ils peuvent aussi, mais dans une moindre mesure, participer à la sécrétion de cytokines.

- **Les plasmocytes**

Une fois que les LB ont reconnu l'antigène, ils deviennent matures et se transforment en plasmocytes. Ce sont les seules cellules susceptibles de sécréter des anticorps dans l'organisme.

2.2.3.2 Les anticorps

⁶ Substances solubles de signalisation cellulaire

Les anticorps sont produits par les plasmocytes, des LB matures. Ce sont des protéines (une chaîne d'acide aminé), appelée immunoglobuline, ultra spécialisées dans la reconnaissance d'un épitope⁷.

Cette immunoglobuline est composée d'une association de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères formant un hétéro dimère qui contient un domaine constant (région Fc, voir figure 5), sensiblement identique d'un anticorps à l'autre, et d'un domaine variable (région Fab, voir figure 5), destiné à s'adapter à une cible précise.

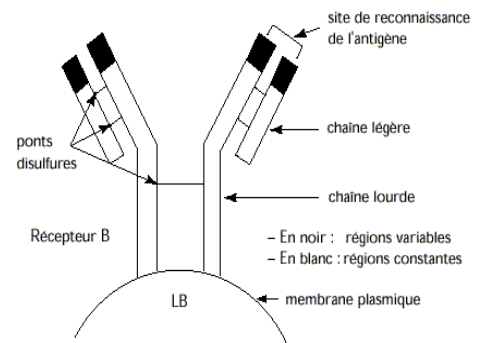


Figure 5 : schéma d'un anticorps²³

La région Fc est plus ou moins commune à tous les anticorps. Elle est composée des deux parties inférieures des chaînes lourdes reliées entre-elle par des ponts disulfures. Elle correspond au site de reconnaissance des cellules immunitaires de l'organisme possédant un récepteur au site Fc. Elle permet, entre autre, la reconnaissance de l'activation du système du complément ou l'élimination des complexes immuns.

La région Fab est composée de la région supérieure des chaînes lourdes associées aux chaînes légères. Elle constitue le domaine variable de l'anticorps et module le site de reconnaissance de l'antigène. Cette région doit être aussi variable que la diversité des antigènes rencontrés.

La structure du site variable de l'anticorps doit être complémentaire de la forme moléculaire de l'antigène. Elle va permettre de se lier spécifiquement à celui-ci pour former un complexe immun et entraîner trois effets principaux (résumés sur la figure 6) : la neutralisation, l'opsonisation et l'activation du complément.

- La neutralisation est la fixation de l'anticorps sur un antigène, permettant d'inactiver ce dernier et conduit à sa perte d'activité biologique.
- L'opsonisation est la première étape de la phagocytose. Elle consiste à fixer les opsonines⁸ sur l'élément à éliminer. Il est ensuite reconnu par une cellule phagocytaire.

⁷ Petite partie de l'antigène

- L'activation du complément : un système annexe à la réaction immunologique permettant l'élimination des complexes immuns⁹, l'activation du système de défense anti-infectieux, la régulation de l'inflammation, et de la réponse des anticorps.

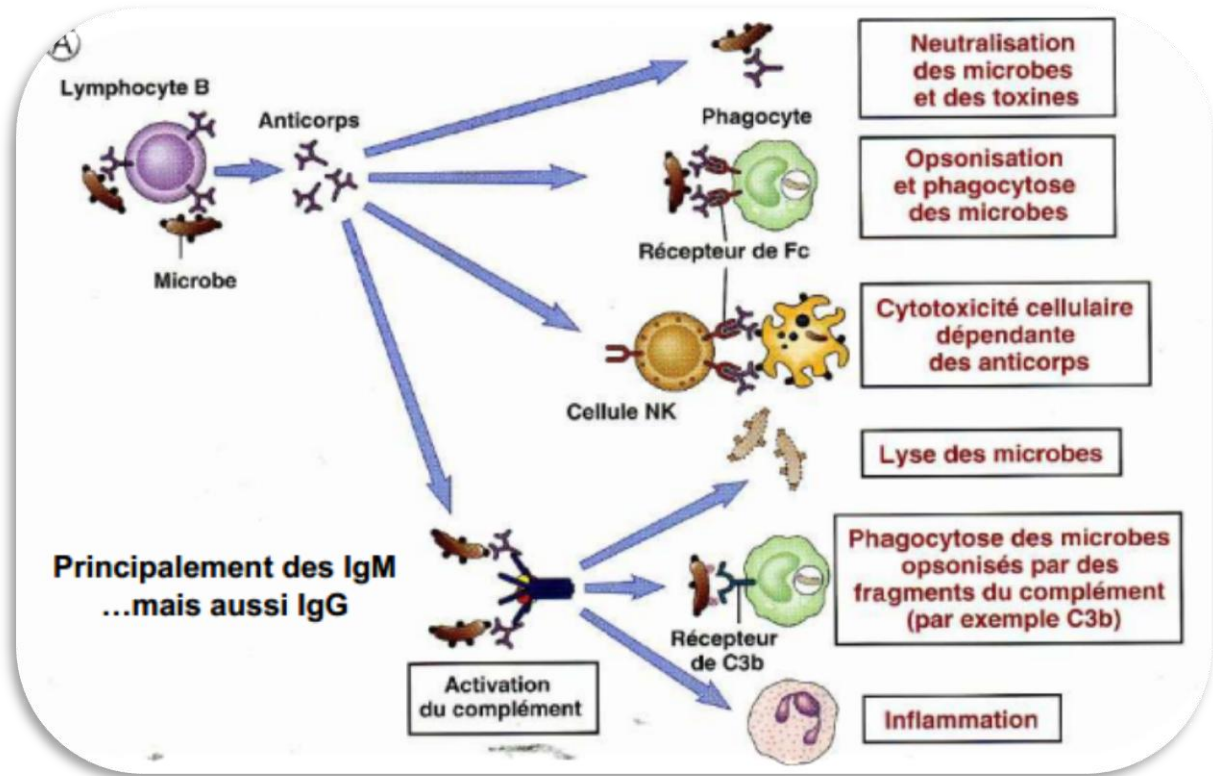


Figure 6 : Fonctions des anticorps²³

Un système de régulation est mis en œuvre pour assurer la cohérence de la défense, et surtout pour éviter que l'attaque ne soit dirigée contre son propre organisme. L'existence de maladies auto-immunes et les cancers prouvent qu'il peut y avoir des défaillances dans cette régulation. Afin de comprendre comment on peut agir avec des médicaments sur le système immunitaire, nous allons nous intéresser à son fonctionnement.

2.2.4 LE SYSTEME IMMUNITAIRE A L'ACTION

2.2.4.1 Immunité innée

A la surface des cellules de l'immunité innée se trouvent des récepteurs : les Pattern Recognition Receptor (PRR). Certains sont des récepteurs d'endocytose qui déclenche la phagocytose des cellules, d'autres, comme le Toll Like Receptor (TLR), sont des récepteurs de signal. Ils envoient un signal au noyau pour activer des facteurs de transcription et activer

⁸ Substance qui se lie à des antigènes qui induit la phagocytose

⁹ Antigène lié à un anticorps

les gènes importants, comme par exemple les gènes producteurs de cytokines. Elles vont ensuite envoyer un signal de danger aux alentours. Enfin, il existe des récepteurs sécrétés (MBL : Mannose Binding Lectine) qui activent le système du complément¹⁰ pour rendre identifiables les éléments pathogènes.

La stratégie adoptée par les cellules de l'immunité innée pour agir au plus vite n'est pas de reconnaître tous les antigènes existants. Il en existe en effet une infinité, il serait impossible de tous les connaître. En revanche, elle se focalise sur des structures très conservées présentes sur beaucoup de microorganisme. Ces structures sont les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern). Elles peuvent être de l'ADN viral, de l'ADN bactérien, des lipoprotéines, etc.

2.2.4.2 Immunité adaptative

Si les cellules de l'immunité innée reconnaissent des antigènes archaïques, semblables sur beaucoup d'agent extérieur, il n'en est pas de même pour les cellules de l'immunité adaptative, qui reconnaissent précisément les antigènes des agents ciblés.

Pour que les cellules de l'immunité adaptative reconnaissent les antigènes présents sur les éléments à éliminer, l'immunité innée a un grand rôle à jouer. Des récepteurs spécifiquement dirigés contre les antigènes de l'élément à supprimer sont créés.

Il est essentiel de comprendre les mécanismes mis en œuvre par les cellules du système immunitaire pour reconnaître spécifiquement l'élément à éliminer. Par la suite la compréhension des mécanismes d'échappement du cancer à la réponse immunitaire sera plus aisée, et on comprendra plus facilement comment on joue sur ce système pour rétablir l'immunité dans les cancers.

- **La lignée lymphocytaire B**

A la surface des LB se trouvent des immunoglobulines (des anticorps). Leurs parties externes sont spécifiques à l'antigène rencontré tandis que leurs parties internes communiquent avec la cellule pour induire une réponse.

Ces anticorps se forment par une séquence de réarrangement de gènes pour former d'abord une chaîne lourde, puis une chaîne légère qui s'adaptera à l'antigène. Ils subissent une série de

¹⁰ Fait partie du système immunitaire inné. Il permet d'augmenter l'opsonisation et la lyse des bactéries par les anticorps.

sélections. D'abord une sélection positive, qui éliminera tous les anticorps possédant une chaîne lourde défective, puis une sélection négative, appelé aussi tolérance centrale, dont le but est d'éliminer les anticorps reconnaissant des antigènes du soi.

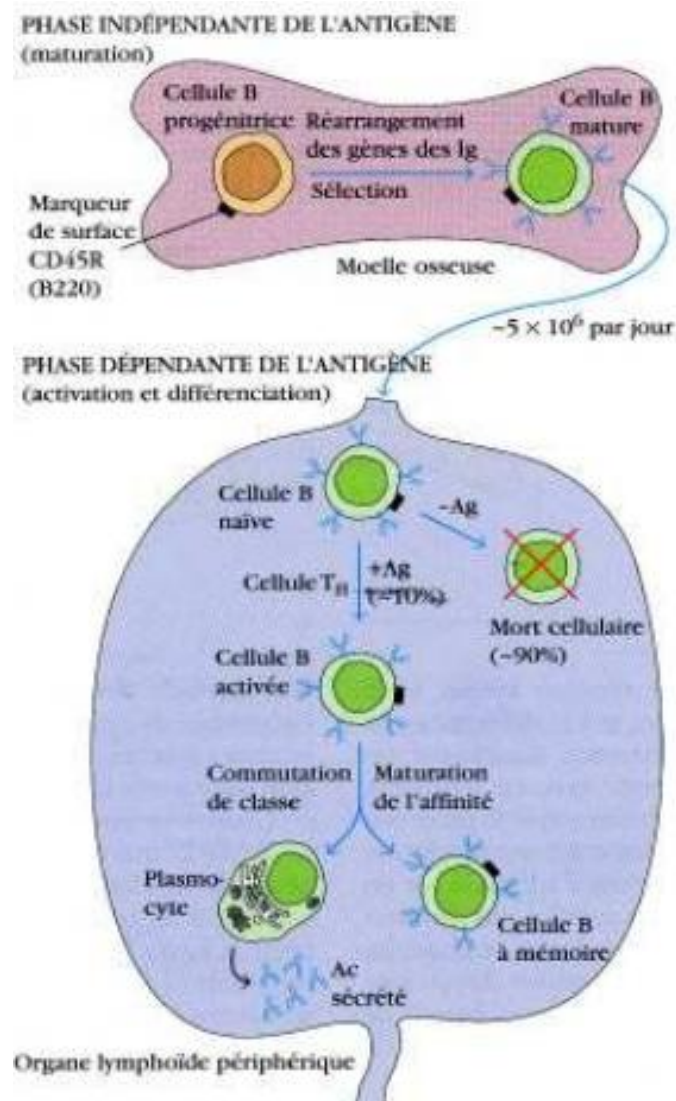


Figure 7 : Maturation des lymphocytes B²³

Comme le montre la figure 7, les LB peuvent se diriger vers 2 voies. Soit ils se transforment en plasmocytes, cellules B matures destinées à sécréter des anticorps, soit ils se transforment en cellules B mémoires qui serviront à augmenter la vitesse de réaction contre l'antigène auquel ils sont complémentaires lors d'une éventuelle future attaque.

- **La lignée lymphocytaire T**

Un LT commence sa vie immature dans le thymus. Une quantité importante de LT est créée exprimant toutes sortes de TcR (T cell Receptor) (Récepteurs des LT) guidée par une

importante recombinaison de gènes. Une sélection en deux étapes va se mettre en place tout au long de la maturation du LT.

1. Tolérance centrale : élimination de tous les lymphocytes reconnaissant les antigènes du soi. Seuls les LT ayant une liaison suffisante aux molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et une réponse faible aux auto-antigènes peuvent circuler dans les organes périphériques (sang, rate et autres organes lymphatiques).
2. Tolérance périphérique aux auto-antigènes induit par trois mécanismes :
 - a. Les LT anergiques : les LT reconnaissant les molécules du CMH en l'absence de signaux de costimulation ne peuvent développer une réponse immune
 - b. L'ignorance : Lorsque les antigènes sont présentés dans des sites privilégiés (cerveau, thyroïde...), ils ne sont pas ou peu accessibles par le système lymphatique
 - c. La déviation cytokinique : Tolérance périphérique induite par les cytokines.

Les cellules de l'immunité innée (macrophage, polynucléaires, cellules dendritiques) interviennent ensuite dans la maturation du LT. Après avoir déterminé un antigène de l'élément étranger, elles présentent aux LT (via les TcR) un peptide caractéristique de cet élément (signal 1). Ces cellules jouent alors leurs rôles de Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA).

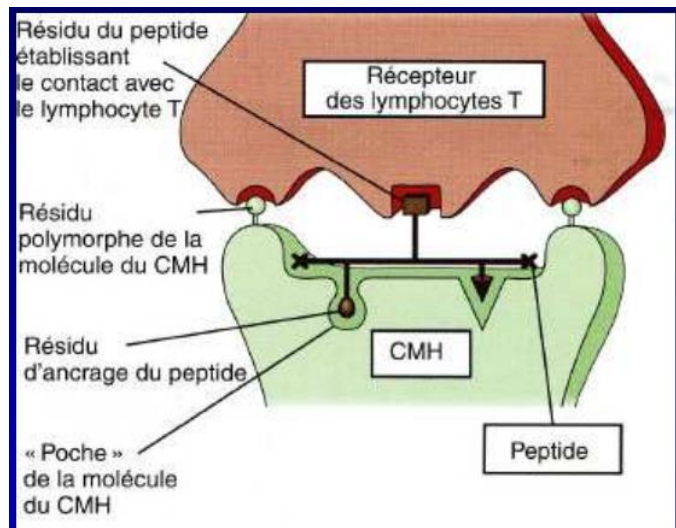


Figure 8 : Présentation de l'antigène au lymphocyte T via le CMH²³

Les LT quant à eux reconnaissent ces CPA par l'intermédiaire des molécules du CMH (Figure 8). Il s'agit d'un système de reconnaissance du soi présent chez tous les vertébrés. Pour l'espèce humaine, ce complexe est appelé HLA (Human Leucocyte Antigen). Son rôle est d'annoncer aux LT que la cellule qu'il rencontre est bien une cellule humaine.

Deux cas sont alors possibles. Soit cette cellule appartient au CMH classe I, présent sur toutes les cellules de l'organisme, soit cette cellule appartient au CMH classe II, présent uniquement sur les cellules présentatrices d'antigène.

Lorsque l'antigène est endogène (cellules infectées, cellules âgées de l'organisme ou cellules cancéreuses par exemple), la présentation se fait via les molécules HLA classe I aux LT CD8+ (figure 9).

Lorsque l'antigène est exogène (bactérie ou virus par exemple), la présentation se fait via les molécules HLA classe II aux LT CD4 (figure 10).

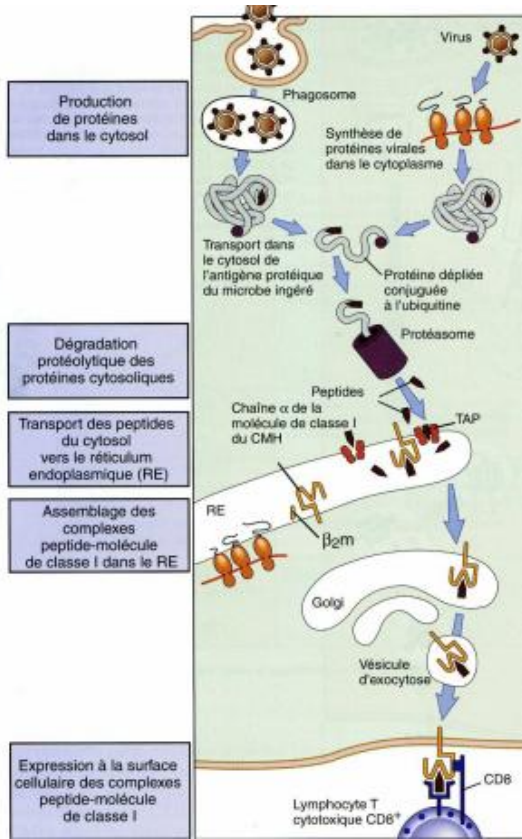


Figure 9 : Voie d'un antigène endogène (HLA classe I)²³

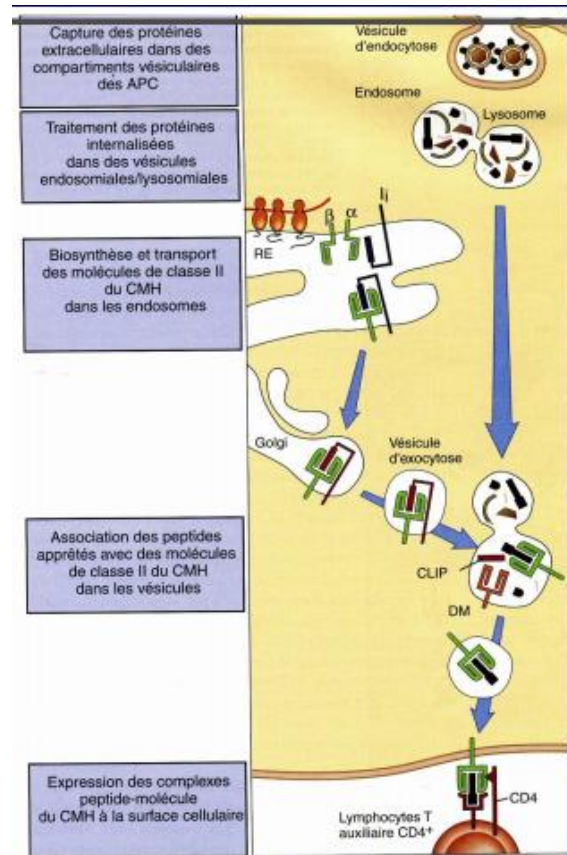


Figure 10 : Voie d'un antigène exogène (HLA classe II)²³

Les « CD » (Cluster de Différenciation) caractérisent l'activité du lymphocyte. Les LTCD4 seront des lymphocytes dits « helper ». Ils auront pour rôle de recruter et d'aider les autres cellules via la synthèse de cytokines. Tandis que les LT CD8+ seront cytotoxiques et détruiront les cellules anormales.

Une fois la liaison CPA-TcR effectuée, les lymphocytes subissent ensuite ce que l'on appelle des signaux de stimulation et de co-stimulation (signal 2)²⁴.

La liaison entre CD28 du côté des LT et B7 présent à la surface de la CPA donne un signal de co-stimulation activateur. En revanche, une liaison entre PD-1/PD-L1 ou CTLA-4/B7 donne

un signal inverse aux LT. Ces voies sont appelées checkpoint inhibiteurs du système immunitaire car elles inactivent la croissance des lymphocytes.

Les médicaments d'immunothérapie étudiés dans cette thèse agissent sur ce système. En jouant sur les signaux de costimulation, on va essayer d'augmenter la population de lymphocytes.

- **Interaction Lymphocytes B / Lymphocytes T**

Il existe une communication entre les deux types de lymphocytes (figure 11) ayant pour finalité la multiplication et la différenciation des LB.

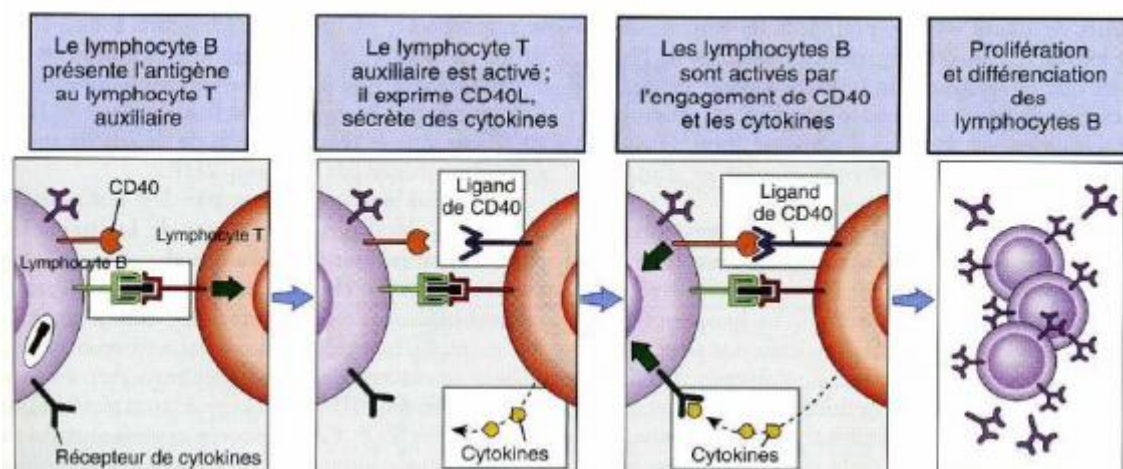


Figure 11 : interaction lymphocyte T / Lymphocyte B²³

2.3 LES ANTICORPS MONOCLONAUX

2.3.1 DEFINITION

Les médicaments d'immunothérapie qui nous intéressent font partie de cette nouvelle et prometteuse famille de médicament.

Ce sont des immunoglobulines, au même titre que les anticorps fabriqués en condition physiologique par les LB, à la différence près qu'ils sont synthétisés par un seul clone de LB les rendant alors tous identiques pour ne reconnaître qu'un seul épitope.

Chaque anticorps est synthétisé par une population cellulaire issue d'un lymphocyte nommé clone. La synthèse dans l'organisme humain d'anticorps dirigés contre un antigène à épitopes multiples conduit à la formation de différents anticorps dirigés chacun contre les différents épitopes de l'antigène. Ce mélange d'anticorps est appelé polyclonal.

Leur principal avantage est d'avoir une haute spécificité vis-à-vis de la cible, c'est-à-dire qu'ils ne se fixent théoriquement que sur un type de récepteur dans l'organisme, et plus encore, ils ne se fixent que sur un seul épitope de cette cible. Cependant, leur haute masse moléculaire les empêche de rentrer dans les cellules, de ce fait ils ne peuvent agir que sur des cibles extra-cellulaires. De plus, ils ne peuvent être administrés que par voie intra-veineuse.

Une fois liés à leur cible, ils forment le complexe immun habituel, au même titre que les anticorps fabriqués *in vivo*, pour ensuite effectuer la chaîne de réaction (neutralisation, opsonisation et activation du complément (figure 6)).

Par conséquent le traitement par anticorps monoclonal nécessite des pré-requis²⁵ :

- L'antigène doit être exprimé sur toutes les cellules tumorales mais ne doit pas être exprimé sur des cellules non tumorales critiques,
- L'expression de l'antigène, lors de la maladie, doit être quantitativement importante : il doit être surexprimé,
- L'antigène ne doit pas être muté et ne doit pas être un antigène variant,
- L'antigène doit être nécessaire à la survie de la cellule tumorale ou pour une fonction biologique essentielle de cette cellule.
- Les antigènes ne doivent pas être sécrétés et ne doivent pas être relargués

2.3.2 DES ANTICORPS DE PLUS EN PLUS EVOLUES

La production d'anticorps nécessite des techniques d'hybridome (Figure 12). Conçue, à l'origine, comme une technique permettant d'obtenir des informations sur la synthèse des anticorps et sa régulation, la production d'hybridomes est rapidement devenue une méthode biotechnologique de base pour la production d'anticorps. Cette technique consiste à injecter l'antigène d'intérêt chez une souris (Balb/c¹¹ en général) puis de prélever les cellules de la rate au bout de quelques semaines. On récupère ensuite les plasmocytes sécrétant des anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène choisi²⁶.

¹¹ Cette lignée de souris de laboratoire a l'avantage d'être en partie immunodéficiente (elle n'a pas de LT) et est susceptible de développer des tumeurs.

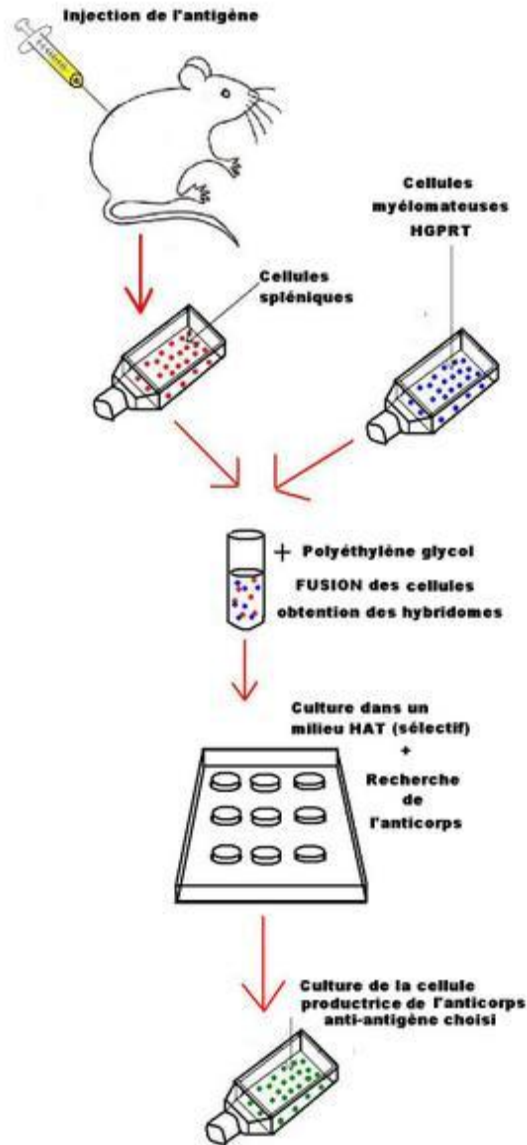


Figure 12 : Technique de production d'un hybridome²⁶

Les techniques de production de première génération sont les plus simples, mais les chaînes lourdes et légères contiennent essentiellement des molécules d'origine murine, générant un fort taux d'immunogénicité. La recherche a permis de faire évoluer les techniques de production pour arriver à des anticorps de moins en moins immunogènes.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

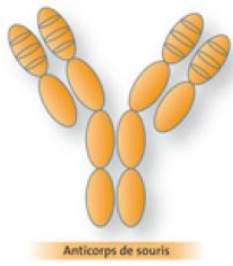


Figure 13 : Anticorps de souris

Les chaînes lourdes et légères contiennent essentiellement des molécules d'origine murine.

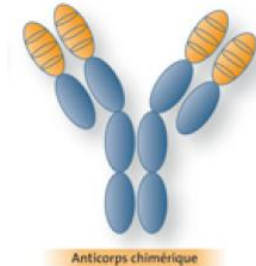


Figure 14 : Anticorps chimérique

La fraction constante correspond à un anticorps humain et la fraction variable correspond à un anticorps de souris.



Figure 15 : Anticorps humanisé


Seules les parties SDR (Specificity Determining Residues) proviennent de la souris.



Figure 16 : Anticorps humain

L'anticorps est réalisé essentiellement avec des molécules humaines

Tableau 3 : nomenclature des anticorps monoclonaux

Immunogénicité	Suffixe	Origine de l'anticorps
	-Momab	Souris
	-Ximab	Chimérique
	-Zumab	Humanisé
	-Mumab	Humain

2.4 CONCLUSION

La compréhension des mécanismes qui régissent les voies immunologiques a été une première étape dans la création de molécules permettant de moduler l'activité et le nombre de cellules immunitaires. Par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux on va pouvoir rétablir la fonction première du système immunitaire dont l'action est souvent modifiée par la tumeur.

Dans la partie suivante nous allons nous intéresser plus précisément au fonctionnement de l'immunothérapie dans les mélanomes.

3 L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES MELANOMES METASTATIQUES : EVALUATION MEDICO-SCIENTIFIQUE

Deux parties majeures constitueront ce paragraphe. Dans un premier temps nous allons nous placer dans un contexte général et nous intéresser globalement au système immunitaire dans les cancers. Dans une seconde partie nous allons évaluer les différentes stratégies à adopter pour rétablir le système immunitaire en fonction des molécules ciblées.

3.1 LE SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LES CANCERS

Comprendre par quelles voies le cancer échappe au système immunitaire a été une étape importante dans la découverte de médicament d'immunothérapie. Chacune d'entre elles sont des cibles thérapeutiques à part entière.

Le pré requis à la réponse immunitaire est la présence d'antigène étranger à l'organisme (cf. paragraphe précédent). Ainsi, si le cancer ne possède pas d'antigène spécifique, aucune réaction ne peut avoir lieu. Or, comme le montre le tableau 4 ci-dessous, les cellules tumorales possèdent bien des antigènes tumoraux sur lesquels les cellules immunitaires pourraient intervenir. Ils sont classés en 5 catégories et regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Catégories d'antigènes tumoraux

Type d'antigène tumoral	Particularité	Exemple
Antigène spécifique de tissus (de différenciation) ²⁷	Associés à la différenciation des cellules en un type particulier	MART-1, tyrosinases TRP-1 et TRP-2 Gp-100 dans le mélanome
Antigène spécifique de tumeurs ²⁸	Petits peptides apprêtés dans la cellule tumorale.	MAGE-1
Antigènes tumoraux uniques et mutés ²⁷		Mélanome : un peptide muté à partir de la kinase cycline dépendant 4 (CDK4) induit l'absence de liaison avec la protéine p16I ^{NK4a} : appelée aussi suppresseur de tumeur ²⁸
Les antigènes tumoraux résultant d'une surexpression génique (les plus nombreux)	Ils sont surexprimés sur les cellules tumorales, mais sont présents sur les cellules saines ²⁸	
Les antigènes viraux	Présent si le cancer est dû à un virus	

Ceci suggère que la tumeur développe des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire, listés ci-dessous :

1. L'expression de **molécules favorisant l'apoptose** des lymphocytes (Fas-L, PD-L1, ...) ²⁹. La molécule PD-L1 nous intéresse tout particulièrement car elle est une des cibles d'anticorps monoclonal développé pour augmenter le nombre de lymphocytes.
2. La **perte de l'expression d'antigènes tumoraux** ²⁹. Sans antigène(s) tumoral(aux), le système immunitaire ne peut pas discriminer les cellules tumorales comme des cellules du non-soi. La cascade immunité adaptative/immunité acquise ne peut donc pas se mettre en route.
3. La **perte des molécules du CMH** ²⁹. Les molécules du CMH servent de relais entre les deux immunités. Sans elles, les LT ou B ne peuvent reconnaître les CPA de par le complexe d'histocompatibilité, et ne peuvent ainsi pas s'adapter spécifiquement à l'antigène.
4. La **perte des molécules de transport TAP** ²⁹. Les molécules TAP sont des gènes codant pour des protéines de transport, dont le rôle est le transport intracellulaire des peptides endogènes du cytosol vers la lumière du réticulum endoplasmique. Une fois que les peptides sont dans la lumière du réticulum endoplasmique, ils doivent s'associer aux molécules de classe I. Si ces molécules ne sont pas présentes, comme c'est le cas dans les cancers, la liaison des lymphocytes avec les molécules du CMH classe I est impossible.
5. **L'augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques** (bcl-2, c-flip). Par un mécanisme très complexe, l'apoptose est le garant de l'intégrité des cellules. C'est le mécanisme de mort programmée d'une cellule en réponse à un signal survenant généralement lorsque la cellule est endommagée, ou trop vieille. Si ce signal est brouillé par l'absence de molécules, la mort de la cellule ne peut avoir lieu. De cette manière les cellules défectueuses continuent de croître et de se multiplier indéfiniment, pour créer des tumeurs.
6. La **production de molécules immunosuppressives** (TGF- β , IL-10, PGE2) ²⁹. La tumeur est capable de produire des molécules supprimant l'immunité. Parmi les 3 citées en exemple, TGF- β (Transforming Growth Factor) est synthétisé physiologiquement mais temporairement pour rendre inactif le système immunitaire. L'IL-10 (Interleukine-10) inhibe la production d'autres interleukines promotrices du système immunitaire. Et enfin la PGE-2 (Prostaglandine 2) est un facteur favorisant l'inflammation, elle-même facteur positif de croissance de tumeurs.

7. Le recrutement dans le microenvironnement tumoral de **cellules immunosuppressives** (LT régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2...). Ces dernières inhibent l'activité des lymphocytes infiltrant les tumeurs. Elles produisent également des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération tumorale et des molécules pro-angiogéniques.²⁹.

On sait aussi que l'inflammation chronique provoquée par la tumeur est bénéfique pour elle-même. En effet, les macrophages et neutrophiles produisent des facteurs de croissance (Epidermal Growth Factor) et des facteurs pro-angiogéniques (Vascular Endothelial Growth Factor et Fibroblast Growth Factor) qui permettent d'augmenter l'activité mitotique des cellules épidermiques pour l'un et vasculaire pour l'autre.

Les mécanismes de défense que la tumeur met en place rendent insuffisamment efficaces les défenses immunologiques naturelles. L'immunothérapie aura pour but de renverser la balance du côté du système immunitaire.

3.2 SIGNAUX DE CO-STIMULATION DES LYMPHOCYTES T

Dans le paragraphe 2.2.4.2 nous avons vu que des signaux de co-stimulation interviennent dans la maturation des LT. Deux d'entre eux nous intéressent particulièrement car ils vont permettre de rétablir d'augmenter le nombre de cellules immunitaires.

3.2.1 CTLA-4

Le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) (ou CD132) est un récepteur de co-stimulation situé sur les LT CD4 et CD8+. Cette glycoprotéine transmembranaire de la famille des immunoglobulines joue le rôle de checkpoint du système immunitaire.

Il entre en compétition avec CD28 dans sa liaison au récepteur B7 situés sur les CPA. Pour l'un (CD28), la liaison envoie un signal d'activation du lymphocyte et pour l'autre (CTLA-4), elle diminue l'activation de ce lymphocyte³⁰ afin de préserver l'organisme de réaction auto-immune. Cette inhibition du LT est ce que l'on appelle la tolérance périphérique. Ce rôle a été montré grâce à des souris CTLA-4^{-/-} ayant développé une forte activation et prolifération des LT³⁰.

CTLA-4 est considéré comme le « leader » des checkpoints inhibiteurs du système immunitaire étant donné qu'il intervient tôt dans la maturation du LT, notamment dans les ganglions lymphatiques.

CTLA-4 est homologue à 30% avec CD28 qui se lie aux ligands B7-1 et B7-2 pour induire une prolifération des LT CD4. Un équilibre se crée entre inactivation et activation. En condition physiologique, CTLA-4 se trouve dans le compartiment intracellulaire. La liaison de B7 à CD28 induit une exocytose de cette immunoglobuline pour démarrer un rétrocontrôle négatif et à terme une autorégulation du nombre de lymphocyte ³¹.

Tableau 5 : Ligands de co-stimulation

Nom	Nom alternatif	Ligand activateur	Ligand inhibiteur
B7-1	CD80	CD28	CTLA-4, PD-L1
B7-2	CD86	CD28	CTLA-4
PD-1			PD-L1, PD-L2

Les affinités de B7-1 et -2 ont été testées par SPR¹² (Surface Plasmon Resonance). Les résultats sont exposés dans le tableau 2 ci-dessous où « Kd » est la constante de dissociation : plus elle est faible, plus l'affinité entre le récepteur et le ligand est élevée.

Tableau 6 : Test d'affinité par SPR des récepteurs B7-1, B7-2, PD-L1, PD-L2 et CTLA-4

Interaction		Kd (µM)
Analyte (injecté)	Ligand (immobilisé)	
B7-1	PD-L1	1.99
B7-1	PD-L2	Pas de liaison
B7-2	PD-L1	Pas de liaison
B7-2	PD-L2	Pas de liaison
PD-L1	B7-1	1.54
PD-L1	B7-2	Pas de liaison
PD-L2	B7-1	Pas de liaison
PD-L2	B7-2	Pas de liaison
CTLA-4	B7-1	0.31
CTLA-4	B7-2	3.20
PD-1	PD-L1	0.77
PD-1	PD-L2	0.59

On voit que l'affinité de CTLA-4 est forte pour B7-1. Il a été montré que les lymphocytes qui expriment CD28 et CTLA-4 ont une prolifération inhibée en présence de B7-1 et produisent moins d'interleukine ³². CTLA-4 a donc plus d'affinité envers B7-1 que CD28.

¹² Technique permettant de mesurer les interactions protéine/protéine ou protéine/ligand ainsi que les constantes d'affinité

CD28 se charge de l'activation des lymphocytes par l'intermédiaire des molécules B7-2 envers lesquelles l'affinité est forte.

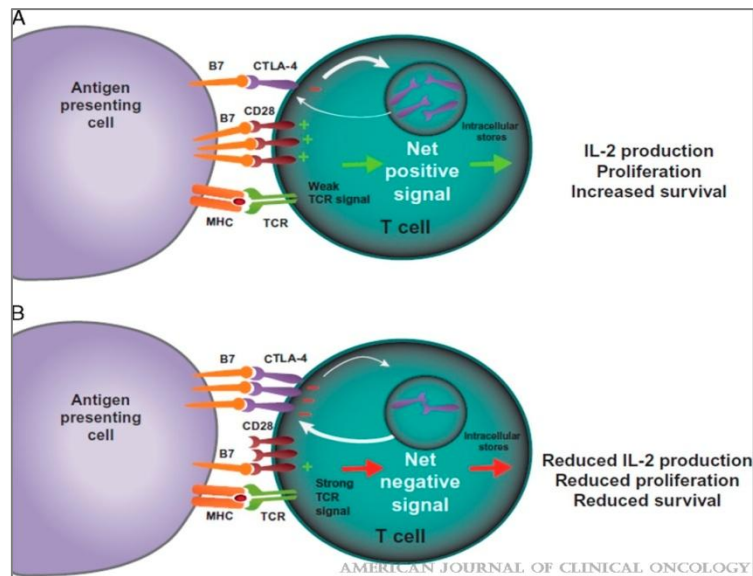


Figure 17 : Schéma de l'équilibre CTLA-4/CD28³³

La figure 17 montre l'autocontrôle du LT. On voit dans le cas A qu'une forte concentration en CD28 induit un signal de croissance et multiplication pour les cellules T. En revanche le cas B montre qu'un fort stimulus du LT implique ensuite une augmentation du transport de CTLA-4 à la surface de la cellule pour induire un signal de régulation négatif.

3.2.2 PD-1/PDL-1

« Programm Cell Death Protein », aussi appelé PD-1 ou CD 279, est un récepteur exprimé à la surface des LT et B. Il se lie principalement à PD-L1, retrouvé sur les macrophages et cellules dendritiques et PD-L2, retrouvé essentiellement sur les cellules dendritiques (tableau 6).

Les figures suivantes (18 et 19), montrent que l'activation de la voie PD-1 produit une double inhibition. D'un côté la prolifération des cellules T CD4 est réduite en présence de PD-L1 (Figure 18), et de l'autre côté la production d'interleukine est diminuée (Figure 19).

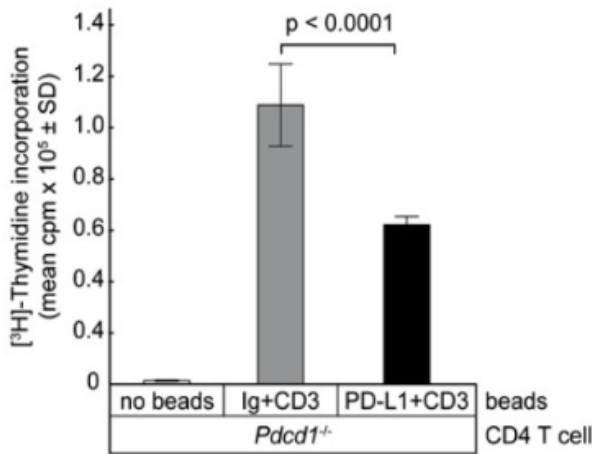


Figure 18: Prolifération des lymphocytes diminuée en présence de PD-L1³²

Pour cette étude³², des cellules T CD4 avec le gène *Pcd1* ont été utilisées, les immunoglobulines PD-1 seront exprimées sur les LT. Dans une première flasque, on a associé des Ig+CD3 et dans une seconde on y a associé le ligand PD-L1. Les cellules ont ensuite été dosées grâce à la [³H]⁺ thymidine, un acide aminé radio-marqué. On voit que la quantité de cellules T est plus faible en contact de PD-L1.

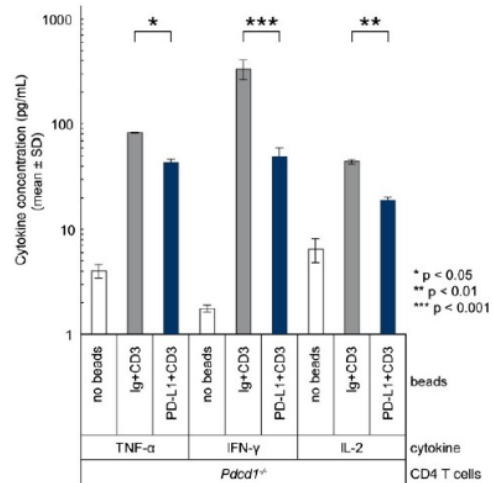


Figure 19 : quantité d'interleukines produites en fonction du ligand³⁴

La quantité d'interleukines produites par les cellules T CD4, disposées dans divers environnements cellulaires, a été dosée. On voit que la quantité de cytokine produite est plus faible lorsque les cellules sont en présence du ligand PD-L1.

Au même titre que CTLA-4, PD-1 fait partie des Checkpoint négatifs du système immunitaire. En condition physiologique, une voie de régulation négative est essentielle pour préserver l'organisme d'une activation des LT contre le soi. L'étude sur le rôle de PD-1³⁵ corrobore cette proposition. En revanche, quand CTLA-4 intervient dans la phase de maturation des lymphocytes, PD-1 intervient plus tardivement dans la réponse immunitaire, directement sur le site de liaison avec la CPA.

3.3 PARTICULARITES DES VOIES DE SIGNALISATION

CTLA-4 et PD-1 ont la même activité d'inhibition sur les cellules T. En revanche, le moment de l'inactivation, les mécanismes responsables de cette inhibition et la position anatomique de la réponse diffèrent.

CTLA-4 intervient tôt dans la maturation du lymphocyte, au moment de la première rencontre du lymphocyte naïf avec la CPA. La rencontre a lieu au niveau de la zone T dépendante du ganglion et donne un signal négatif environ 48H après cette présentation antigénique initiale. Plus récemment, il a été montré que le blocage de CTLA-4 pourrait aussi agir en diminuant le nombre des LT régulateurs sur les sites tumoraux³⁶.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

A l'inverse, PD-1 est exprimé par les LT mais également par les cellules B et certaines cellules myéloïdes. Son ligand PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales. Son expression est plus longue et surtout périphérique au niveau des zones de réactions inflammatoires et pas seulement au niveau ganglionnaire. La réponse attendue aux anti-PD-1/PD-L1 est donc plus spécifique et plus rapide car elle est exécutée directement au sein de la tumeur³⁶.

En outre, le ligand B7 à CTLA-4 se situe exclusivement sur les cellules présentatrices d'antigènes, située en particulier dans les ganglions périphériques et la rate, à la différence des ligands PD-L1 et PD-L2 exprimés plus largement.

Tableau 7 : Comparaison des voies PD-1 et CTLA-4³³

CTLA-4	PD-1
Ils font part de la famille des récepteur B7	
Ils sont exprimés par les cellules T activées	
Le niveau d'expression dépend de la force et de la durée de la signalisation du TcR	
Ils régulent les protéines de signalisation intracellulaire des cellules T	
Ils réduisent la prolifération des cellules T, le métabolisme du glucose et la production de cytokines.	
Intervient prématurément dans la réponse immunitaire, dans les ganglions lymphatiques	Agit plus tardivement, au niveau des tissus périphériques
Exprimé exclusivement par les cellules T	Exprimé par les cellules T et d'autres cellules immunitaires
B7 exprimé uniquement par les CPA	PD-L1 et PD-L2 exprimés par les CPA et d'autres cellules du système immunitaire. Peuvent être induits par des cellules non immunitaires, y compris les cellules tumorales
	Intervient dans plus de voie de signalisation du système immunitaire
Affecte le fonctionnement des LT régulateurs	Rôle inconnu sur les LT régulateurs

3.4 CONCLUSION

Deux voies paraissent particulièrement intéressantes pour inhiber les signaux de co-stimulation négatifs du système immunitaire amplifiés par la tumeur : CTLA-4/B7 et PD-1/PD-L1. Pour l'une (CTLA-4) l'inhibition se fera en phase prématurée de la maturation du LT et pour l'autre (PD-1) l'inhibition sera plus tardive, pendant la phase effectrice du LT.

4 LES MOLECULES ANTI-CTLA-4

CTLA-4 a été la première cible à faire ses preuves dans le traitement du mélanome métastatique non résecable. Deux anticorps monoclonaux ont été développés : Tremelimumab et Ipilimumab. De mauvais résultats ont contraints l'arrêt des essais sur Tremelimumab en phase III. Aujourd'hui, seul Ipilimumab a obtenu son AMM et est commercialisé sous le nom de *Yervoy*.

4.1 LA CIBLE CTLA-4

Les récepteurs CTLA-4 inactive la réponse immunitaire en se liant à B7-1. Le signal d'inhibition émis avec provoque une diminution de la prolifération des LT, une diminution de la production de cytokines ainsi qu'une diminution de l'expression des marqueurs.

En bloquant la liaison du CTLA-4 à son ligand B7 on cherche à bloquer la voie d'inhibition des LT pour augmenter leur nombre et leur efficacité (figure 17).

4.2 TREMELIMUMAB

Les résultats des essais de phases II étaient plutôt encourageant, notamment car des réponses impressionnantes et durables ont été observées³⁷. Ces essais ont défini une dose de 15 mg/kg à appliquer tous les trois mois. Toujours dans cette même phase, les effets indésirables essentiellement d'ordre immunologique ont été définis comme acceptables. C'est avec ces pré-requis que le médicament est passé en phase III, qui consistait à comparer ce traitement avec le traitement standard de l'époque (chimiothérapie par dacarbazine ou témozolomide) chez des patients métastatiques. Après 11 mois d'essais, aucune différence significative n'a été observée³⁸. De plus, une étude récente rapporte que Tremelimumab est source de graves hyperthyroïdismes³⁹.

Cependant, des études tardives ont été effectuées et ont prouvé d'une part que la dose utilisée durant ces essais était à revoir dans d'éventuels futurs essais⁴⁰, et d'autre part que Tremelimumab semble avoir une meilleur activité chez une population spécifique de patient : lorsque la concentration en protéine C réactive est élevée (protéine de l'inflammation)⁴¹.

Ce médicament a aussi été étudié lors de phase I et II en association avec d'autres immunothérapies, pour conclure que des effets, certes rares, mais durables sont observés chez certains patients⁴².

Peut-être verrons-nous dans les années à venir de nouvelles utilisations de cette molécule. En attendant, du fait de résultats insuffisant, elle n'est pas commercialisée et aucune étude clinique n'a été lancée.

4.3 IPILIMUMAB

4.3.1 PRESENTATION

Ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain commercialisé sous le nom de *Yervoy*®, actuellement produit par : Bristol-Myers Squibb Pharma au Royaume Uni.



Figure 20 : Yervoy sous ses deux formes

4.3.2 ETUDES CLINIQUES

L'étude CA184022 de phase II a permis de comparer 3 doses différentes d'Ipilimumab chez 217 patients atteints de mélanome résecable de stade III ou IV préalablement traités. Une première à 0.3 mg/kg, une seconde à 3mg/kg et un troisième à 10mg/kg. La réponse était nulle pour la dose la plus faible, de 4% pour la dose de 3 mg/kg et de 11% pour la dose de 10 mg/kg. Seulement, on a pu aussi voir que plus la dose augmentait, plus les effets indésirables étaient présents. La dose de 3mg/kg a été retenue pour son rapport bénéfice/risque acceptable⁴³.

La principale étude de phase III (MDX010-20) a comparé sur 674 patients l'association Ipilimumab et peptide gp100, Ipilimumab + placebo, et peptide gp100 seul⁴⁴. Le gp100 est un vaccin peptidique n'ayant pas d'AMM en France.

Il pourrait être reproché à l'étude de ne pas avoir comparé la molécule au traitement référence, à savoir la chimiothérapie.

Cette étude a été menée en double aveugle avec des patients déjà traités pour leur mélanome non résecable ou métastatique. Ceux-ci ont reçu soit Ipilimumab 3mg/kg en association avec

un vaccin peptidique expérimental (gp100), soit d'Ipilimumab à cette même dose en monothérapie, soit le gp100 seul. Le gp100 est un vaccin peptidique n'ayant pas l'AMM en France. Sauf intolérance, les patients ont reçu 4 doses d'Ipilimumab au rythme d'une injection toutes les 3 semaines. La réponse tumorale à Ipilimumab a ensuite été évaluée approximativement à la semaine 12, après la fin du traitement d'induction. La survie globale de 676 patients randomisés dans les trois groupes a été évaluée à la fin du traitement. 137 étaient soignés par Ipilimumab seul, 403 par Ipilimumab + gp100, et 136 dans le bras gp100 seul. Les caractéristiques des patients des 3 groupes étaient comparables.

Les traitements contenant Ipilimumab ont montré un avantage significatif en termes de survie globale par rapport au traitement gp100. Cependant, les effets indésirables à 10mg/kg étaient tout de même acceptables, c'est à cette dose que ce médicament a été testé dans une autre étude, le comparant cette fois à la Dacarbazine (traitement de référence de l'époque) et, là encore, l'effet bénéfique d'Ipilimumab a été important⁴⁵.

Ces résultats probants ont conduit l'EMA à accepter la demande de mise sur le marché en juillet 2011. Il a été le premier médicament d'immunothérapie commercialisé contre les mélanomes métastatiques non résecables.

4.3.3 EFFETS INDESIRABLES

Les essais cliniques et pré-cliniques ont mis en évidence une toxicité importante d'Ipilimumab, ce qui a provoqué quelques réactions lors de l'AMM. C'est d'ailleurs ce qui lui a valu d'être utilisé seulement en deuxième ligne de traitement au début de sa mise sur le marché. Mais vu l'indisponibilité de traitement suffisamment efficace dans les cancers de la peau à pronostic sombre, c'est aux cas réels de compléter l'étude clinique.

Sa principale toxicité est directement liée à son mode d'action. En relâchant les « freins » du système immunitaire la tolérance au soi n'est plus assurée. Ipilimumab est associé à des effets indésirables bien connus d'origine immunologique dus à une réponse immunologique élevée ou excessive, dont certains peuvent mettre le pronostic vital en jeu. 4 d'entre eux devront être surveillés particulièrement. Les effets indésirables gastro-intestinaux (risque de perforation intestinale fatale), hépatotoxicité (risque d'insuffisance hépatique fatale), cutanés (risque de nécrolyse épidermique toxique fatale) et endocrines (risque d'hypophysite, hypopituitarisme, insuffisance surrénalienne et hypothyroïdie)⁴⁶.

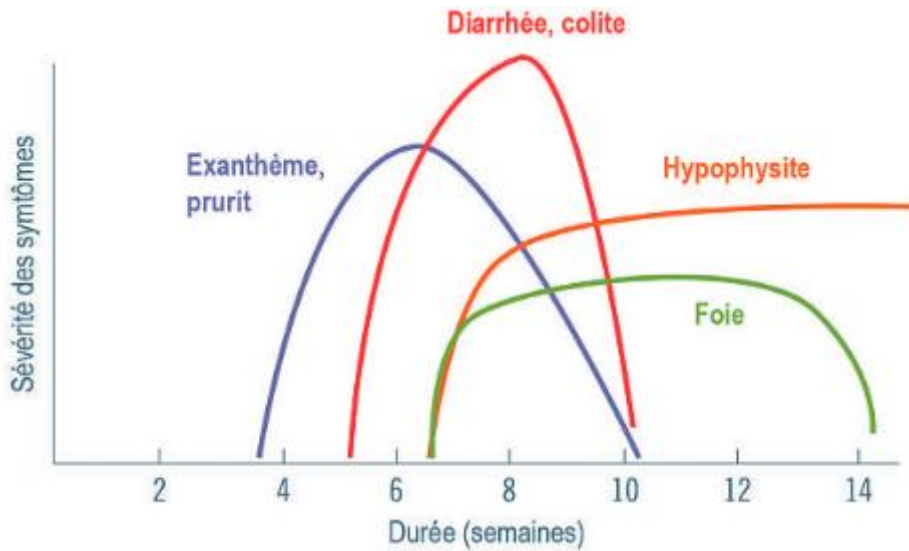


Figure 21 : Evolution des effets indésirables anti-CTLA-4 dans le temps⁴⁷

A tous ces effets on ajoutera les risques d'effets indésirables neurologiques. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté pendant les études. Une paralysie de Bell a été observée chez un patient sous l'association PD-1/CTLA-4. Cet effet indésirable a été imputé à Ipilimumab⁴⁸.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients), chez les patients qui ont reçu Ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, sont les suivants : diarrhée, rash, prurit, fatigue, nausée, vomissement, diminution de l'appétit et douleur abdominale. La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables graves, plus rare, sont considérés comme des effets entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque immédiat pour la personne ou un décès.

Les effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. Sont présentés les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) apparus suite à une administration répétée d'Ipilimumab.

Tableau 8 : Effets indésirables rencontrés avec Ipilimumab

Très fréquent	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit
	Affections psychiatriques	Etat confusionnel
	Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie.
	Affections oculaires	Vision trouble, douleur oculaire
	Affections vasculaires	Hypotension, flush, bouffée de chaleur

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

	Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux
	Affection gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale, colite, constipation, reflux gastro-oesophagien, douleur, inflammation des muqueuses
	Affections hépatobiliaires	Anomalies de la fonction hépatique
	Affection de la peau et du tissu cutané	Rash, prurit
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, asthénie, œdème, douleur, état grippal.
Fréquent	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Douleur tumorale
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, lymphopénie
	Affections endocriniennes	Hypopituitarisme, hypothyroïdie
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation, hypokaliémie.
	Affection gastro-intestinales	Diarrhée, vomissement, nausée
	Affection de la peau et du tissu cutané	Dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma, alopecie, sueurs nocturnes, peau sèche.
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires.
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, réaction au site d'injection, fièvre

La plupart, dont des effets sévères, se sont résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt d'Ipilimumab. En particulier une corticothérapie systémique à forte dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique.

Les effets cutanés (dermatite) sont les plus courants, ils surviennent pour environ 50% des patients, puis sont suivis par les effets gastro-intestinaux pour 26% des patients, endocriniens (hypophysite) pour 10% des patients, et hépatique (hépatite) pour environ 4% des patients. Ils peuvent aussi concerner, mais dans une moindre mesure, le système nerveux ou d'autres systèmes d'organes.

Au cours des études cliniques de phase 2 et 3, moins de 2% des patients atteints de mélanome avancé ont développé des anticorps anti-Ipilimumab. Il n'a pas été possible de lier la présence de ces anticorps aux effets indésirables observés⁵⁰.

Sur les 38 972 effets indésirables enregistrés de la première étude de pharmacovigilance⁵¹ (26 septembre 2017) comparant les inhibiteurs du système immunitaire, 77.7% étaient dû à Ipilimumab.

4.3.4 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A ses débuts, Ipilimumab était utilisé en deuxième ligne de traitement. A l'époque (2011), le traitement de première ligne pour ce type de mélanome était une chimiothérapie classique (Dacarbazine) qui n'apportait pas de bons résultats. Pour ces raisons, il a remplacé la chimiothérapie en première ligne de traitement. D'après l'arbre décisionnel (figure 4), il est toujours recommandé en première ligne de traitement à 3mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Mais en pratique, il n'est utilisé qu'en deuxième ligne de traitement, en alternative aux traitements anti-PD-1 que nous allons développer par la suite, qui donnent de meilleurs résultats, notamment au niveau des effets indésirables.

Une étude très récente de phase II a étudié Ipilimumab chez les enfants et adolescents atteint de mélanome de phase III ou IV⁵². 12 patients ont reçu Ipilimumab à 3 mg/kg pour 4 d'entre eux ou Ipilimumab à 10 mg/kg pour 8 d'entre eux. Les résultats ont montré que 2 patients du groupe 10 mg/kg ont obtenu une réponse partielle et 1 patient de chaque groupe a vu sa maladie se stabiliser. Les effets indésirables sont similaires à ceux rencontrés pour les adultes, 1 seul effet indésirable de grade 3-4 a été rencontré. La rareté de la maladie entraîne une difficulté d'évaluation à plus grande échelle de ce médicament. Néanmoins les conclusions sont encourageantes pour la suite.

4.4 CONCLUSION

L'immunothérapie par anti-CTLA-4 ou Ipilimumab (*Yervoy*) n'est réellement efficace que chez 20% des patients environ, mais les réponses sont souvent de longue durée, avec des rechutes plus tardives et moins fréquentes qu'avec les thérapies ciblées. Les effets secondaires, auto-immuns, peuvent être lourds à supporter mais ils sont à présents bien connus et le plus souvent dépistés précocement et contrôlés par un traitement immunosuppresseur, comme les corticoïdes⁵³.

Cette molécule est victime de la recherche active qui s'effectue en ce moment sur les mélanomes métastatiques. Actuellement elle n'est indiquée en monothérapie que dans de rares cas décidés en RCP. Lorsque c'est le cas, elle est utilisée à une dose de 3mg/kg en

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses ⁴⁶.

Néanmoins les recherches continuent sur cette molécule, notamment sur une nouvelle stratégie thérapeutique qui consiste à l'associer à d'autres molécules d'immunothérapie.

5 LES MOLECULES ANTI-PD-1 / ANTI-PD-L1

5.1 LES CIBLES PD-1/PD-L1

Le mélanome fait partie des cancers surexprimant PD-L1. L'interféron gamma, libéré lors de la liaison du TcR au complexe majeur d'histocompatibilité, va permettre l'expression de PD-L1 (et PD-L2) par la cellule tumorale (figure 23). PD-L1 peut aussi être constitutif de la cellule tumorale.

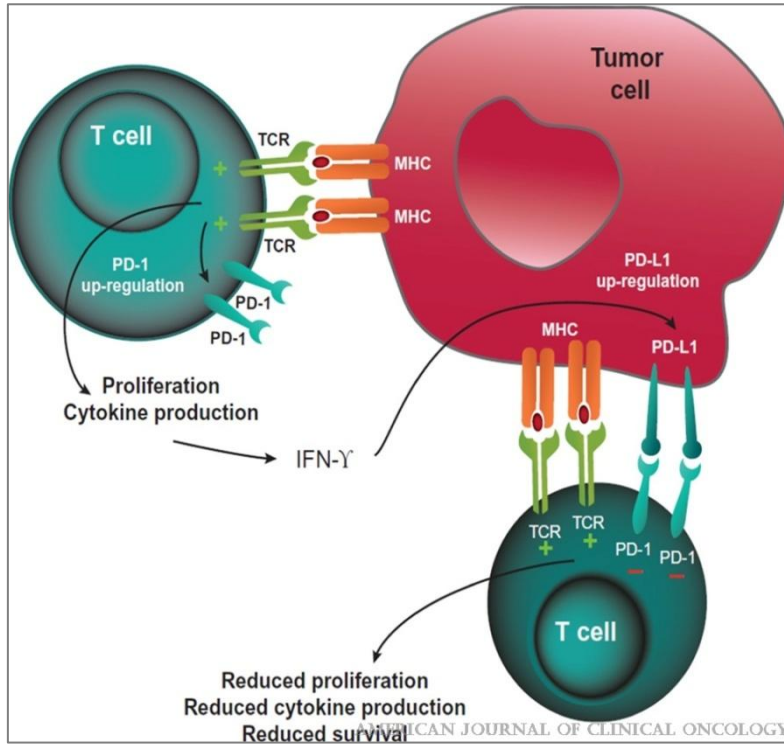


Figure 22 : Voie d'activation des PD-L1 par la tumeur³³

Le blocage de PD-1 par un antagoniste permet d'éviter la liaison PD-1/PD-L1 et ainsi d'inactiver la régulation négative. Le but recherché est de rétablir une quantité suffisante de LT effectifs contre la tumeur.

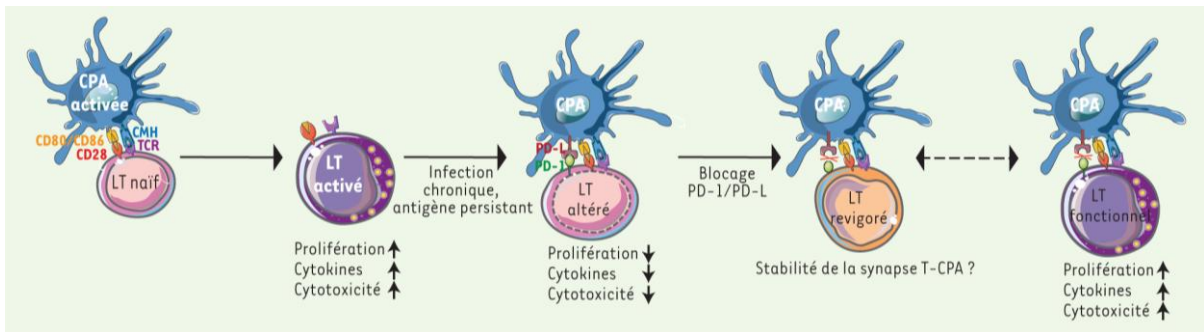


Figure 23 : voie PD-1 PD-L1 et régulation des fonctions lymphocytaires T⁵⁴

Deux molécules anti-PD-1 ont obtenu leur AMM en première ligne de traitement des mélanomes métastatiques non résectables. Il s'agit du Nivolumab (*Opdivo*) et plus récemment du Pembrolizumab (*Keytruda*).

Ils apparaissent comme un nouvel espoir de traitement contre les mélanomes avec une réponse positive de 30 à 40%. Une meilleure activité ainsi que des effets indésirables moins fréquents et moins graves que les chimiothérapies, ou même que leur homologue anti-CTLA-4, leur valent ce statut ³⁶.

5.2 NIVOLUMAB

5.2.1 PRESENTATION

Nivolumab est un anticorps monoclonal entièrement humain commercialisé sous le nom d'*Opdivo*®, actuellement produit par Bristol-Myers Squibb Pharma au Royaume Uni.



Figure 24 : *Opdivo* sous ses deux formes

Il a obtenu son AMM en monothérapie (juin 2015) en première ligne de traitement dans le traitement des mélanomes avancés, ainsi que les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

5.2.2 ETUDES CLINIQUES

Des résultats très prometteurs ont été obtenus dès 2010 dans une étude de phase 1 ⁵⁵ incluant 39 patients atteints de divers cancers métastatiques. Des injections de Nivolumab à plusieurs concentrations ont été pratiquées chez des patients avec plusieurs types de tumeurs solides. Il en a été conclu d'une part que le médicament est bien toléré, et d'autre part qu'il a une activité sur les tumeurs avec notamment des régressions de tumeurs observées. Cette étude a pu ouvrir la voie à d'autres stratégies en montrant le potentiel de Nivolumab.

Ensuite des études de phase I et II ont étudié la molécule sur des patients atteints de mélanome métastatique en échec thérapeutique avec Ipilimumab⁵⁶. Là encore les résultats ont montré une excellente survie après le premier échec. Parmi les 92 patients traités, réfractaire à Ipilimumab, tous les marqueurs étaient au vert. 30% de patients ont répondu positivement pour une réponse moyenne de 14,6 mois. Le taux de survie à 1 et 2 an a été de 68.4 et 31.2%.

La première étude de phase 3 évaluait la tolérance et l'efficacité du Nivolumab. Cette étude à grande échelle visait les patients en échec thérapeutique de traitement à Ipilimumab ou BRAF inhibiteur le cas échéant⁵⁷ (CA209037). Ceux-ci recevaient soit Nivolumab toutes les deux semaines à une dose de 3mg/kg, soit un protocole de chimiothérapie classique. Ainsi, en deux ans, 272 patients ont reçu Nivolumab et 133 le protocole de chimiothérapie (Carboplatine et Paclitaxel). Le co-critère principal de mesure d'efficacité était le taux de réponse objective (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides RECIST) et la comparaison de la survie globale du Nivolumab par rapport à la chimiothérapie. Dans le groupe Nivolumab on a observé 38% de réponse objective contre 5% dans le groupe chimiothérapie. Il n'y a en revanche pas eu de différence de survie globale au moment de l'analyse préliminaire. On a aussi repéré sur cette étude 2-3 mois de retard entre la première prise de cette molécule et les premiers résultats.

Une seconde étude de phase 3 consistait à comparer son effet à la Dacarbazine⁵⁸ (CA209066). 418 patients sans mutation BRAF et non traités ont reçu Nivolumab à 3 mg/kg ou Dacarbazine, le traitement de chimiothérapie de référence de l'époque. Ainsi, 210 patients ont reçu Nivolumab et 208 patients Dacarbazine. Entres autres résultats, le taux de survie à 1 an a été de 73% pour le groupe traité avec Nivolumab contre 42% pour le groupe Dacarbazine.

La réussite de cette étude a poussé BMS et l'EMA à l'arrêter prématurément afin de faire bénéficier un plus grand nombre de patients des effets positifs de la molécule, comme le prouve le communiqué de BMS paru le 24 juin 2014⁵⁹.

3 points essentiels sont ressortis de cette étude : une part plus importante de patients a obtenu une réponse objective sous Nivolumab, la survie globale était meilleure dans le groupe Nivolumab (73% restait en vie à un an dans le groupe Nivolumab contre 41% sous chimiothérapie) et la fréquence des effets indésirables était plus faible dans ce même groupe. On note cependant que l'activité du Nivolumab tarde à apparaître. En effet, on ne voit les

effets réellement qu'à partir de 2-3 mois de traitement, contrairement à la chimiothérapie qui, elle, montre ses effets directement.

5.2.3 EFFETS INDESIRABLES

En analysant rétrospectivement toutes les études menées sur Nivolumab, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : fatigue (34%), rash (19%), prurit (14%), diarrhée (13%), nausées (13%) et diminution de l'appétit (10%).⁶⁰. La plupart de ces effets était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2).

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) observés avec la prise de Nivolumab.

Tableau 9 : Effets indésirables principaux rencontrés avec Nivolumab en monothérapie

Très fréquent	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit
	Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit.
	Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleur musculosquelettique, arthralgie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue
	Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures
	Affections du système immunitaire	Réaction liées à la perfusion, hypersensibilité
	Affections endocriniennes	Hypothyroïdie, hyperthyroïdies, hyperglycémie
Fréquent	Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique, céphalées, sensations vertigineuses
	Affections oculaires	Vision trouble, sécheresse.
	Affections vasculaires	Hypertension
	Affections respiratoires	Pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux
	Affections gastro-intestinales	Colite, stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie.
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, œdème

Néanmoins un communiqué de presse de l'ASCO 2015⁶¹ reporte les études de la docteur C. ROBERT qui s'est intéressée aux effets indésirables des anti-PD-1. Il en ressort que les effets

indésirables, même sévères, peuvent être assez facilement contrôlés par l'utilisation d'immunomodulateurs comme les corticoïdes, tout en maintenant la réponse antitumorale souhaitée.

Parmi les effets indésirables graves observés, et donc à surveiller, on note :

- Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale pour moins de 1% des patients. Elles se détectent suite à des dyspnées et des hypoxies en observant les modifications radiologiques (exemples : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés).
- Des diarrhées ou colites sévères. On les décèle par l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles.
- Des hépatites sévères. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatite, tels que des augmentations des transaminases et de la bilirubine totale.
- Des néphrites ou atteintes rénales sévères. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique.
- Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète, et acidocétose diabétique. Elles s'observent par des fatigues, céphalées, douleurs, hypotensions.
- Des rashes sévères, pouvant être d'origine immunologique. On a observé de rares cas de nécrolyse épidermique toxique avec certaines issues fatales.

5.2.4 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le manque de traitement réellement efficace et sur additionné aux résultats très positifs des études ont vite écourté les débats. La balance bénéfique risque se discutait beaucoup moins que pour Ipilimumab.

Les effets indésirables observés avec Nivolumab en monothérapie y sont beaucoup moins fréquents et graves qu'avec la chimiothérapie, comme le montre la liste tabulée des effets indésirables du résumé des caractéristiques du produit ⁶⁰. D'autant plus que ceux-ci, sous réserve d'un traitement par corticoïdes, un arrêt de traitement, ou un traitement adapté à la pathologie se résolvent facilement.

La courbe de Kaplan-Meier ci-dessous (Figure 26), issue de l'étude de phase 3, montre la probabilité de survie en fonction du temps de Nivolumab et de la Dacarbazine. Là encore les résultats sont éloquentes. La survie globale supérieure pour Nivolumab par rapport à Dacarbazine. La mortalité due à Nivolumab correspond, pour l'instant, à une pneumopathie qui s'est aggravée durant 11 jours sur un patient.

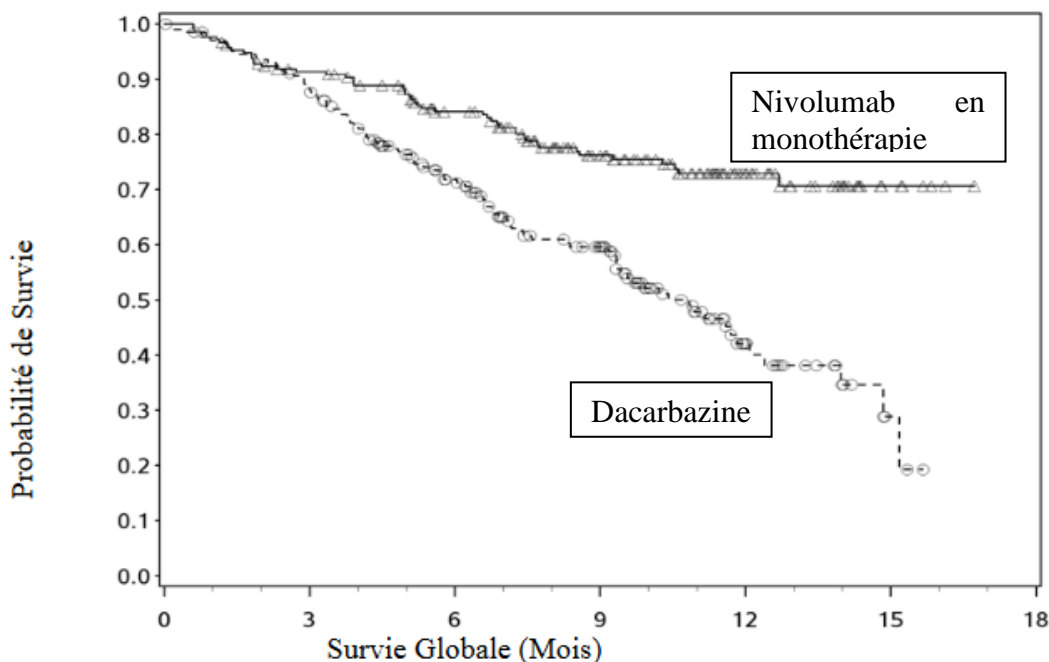


Figure 25: Comparaison de la survie globale sous Dacarbazine ou Nivolumab⁵⁸

Tous ces résultats ont conduit à donner l'AMM à Nivolumab en première ligne de traitement des mélanomes métastatiques non résecables, dans le cas où la mutation BRAF est absente. Il est utilisé à une dose de 3mg/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines. Si cette mutation est présente, Nivolumab sera simplement utilisé en alternative aux thérapies ciblées, même si son utilisation en première ligne est actuellement débattue.

En comparaison à Ipilimumab, les résultats obtenus avec Nivolumab sont donc beaucoup plus intéressants, tant sur le plan de la tolérance que de l'efficacité.

En pratique, Nivolumab est beaucoup plus utilisé qu'Ipilimumab.

5.3 PEMBROLIZUMAB

5.3.1 PRESENTATION

Pembrolizumab, commercialisé sous le nom de *Keytruda*, est un anticorps monoclonal anti-PD-1 développé par le laboratoire Merck. Il a été utilisé sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) d'août 2014 à septembre 2015 et a obtenu son AMM en juillet 2015. Il peut se trouver sous son ancien nom : Lambrolizumab.



Figure 26 : Keytruda sous sa forme commerciale

Il est actuellement utilisé en première phase dans le traitement des mélanomes métastatiques non résecables ainsi que dans les CBNPC, tout comme Nivolumab.

5.3.2 ETUDES CLINIQUES

5.3.2.1 Keynote 001

Pembrolizumab est testé pour la première fois sur des patients atteints de CBNPC lors de l'étude de phase 1 Keynote001⁶². 495 patients ont reçu pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10mg/kg toutes les 2 semaines. L'utilisation de ce médicament a révélé des effets indésirables communs (fatigues, prurit, perte d'appétit), ainsi qu'un bon taux de survie. La dose de 10mg/kg toutes les 3 semaines a néanmoins révélé une incidence plus grande d'effets indésirables, notamment des effets indésirables graves. Son activité antitumorale ainsi que ses effets indésirables acceptables ont permis de continuer les essais.

5.3.2.2 Keynote 002

Dans une étude de phase 2⁶³, des patients en échec thérapeutique d'Ipilimumab ou BRAF inhibiteur ont été randomisés dans 3 groupes : Pembrolizumab à 2mg/kg ou 10mg/kg toutes les 3 semaines pour 180 et 181 patients respectivement et un troisième pour référence, le choix standard de l'époque (2015), c'est-à-dire une chimiothérapie au choix de

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

l'investigateur. 179 patients sont rentrés dans ce troisième groupe. En tout, 540 patients ont participé à cette étude. Au bout de 6 mois de traitement, la proportion de patients sous Pembrolizumab sans progression de tumeur était de 34% pour le groupe 2mg/kg et 38% pour le groupe 10mg/kg, contre seulement 16% pour le groupe sous chimiothérapie. 3 mois plus tard, 24% des patients sous Pembrolizumab 2mg/kg et 29% sous ce médicament à 10mg/kg n'avait pas de progression contre 8% pour les patients sous chimiothérapie.

A 28 mois, 398 patients sont décédés. Le taux de survie à deux ans est de 36% et 28% pour les groupes Pembrolizumab, contre 30% pour le groupe chimiothérapie. Malgré ces résultats, l'étude conclue que l'amélioration de la survie globale avec Pembrolizumab n'est statistiquement pas significatif comparé à la chimiothérapie. Néanmoins, survie sans progression, taux de réponse objective, et durée de la réponse sont améliorés avec Pembrolizumab.

Concernant les effets indésirables, là encore Pembrolizumab s'est montré supérieur à la chimiothérapie. L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 dans le groupe chimiothérapie était de 26%, contre 14% et 17% dans les groupes Pembrolizumab 2mg/kg et 10mg/kg respectivement.

La monographie de produit de Merck Canada⁶⁴ recense le pourcentage d'effets indésirables. En gras sont représentés les pourcentages avec une différence significative entre Pembrolizumab et la chimiothérapie.

Tableau 10: Comparaison du pourcentage d'effet indésirable survenu pendant l'étude KEYNOTE 002

Pourcentage de survenue de l'effet indésirable	Pembrolizumab N = 357	Chimiothérapie N=171
Anémie	3.4	20.5
Vertiges	1.4	1.2
Hyperthyroïdie	2.2	0
Hypothyroïdie	6.2	0
Douleur abdominale	2.8	2.3
Colite	1.1	0
Constipation	3.9	8.2
Diarrhée	9.5	8.2
Sécheresse de la bouche	1.7	0
Nausées	6.7	32.7
Vomissement	3.4	15.2
Asthénie	3.9	5.8
Frissons	3.1	3.5
Fatigue	25.8	36.3
Syndrome pseudo-grippal	2.5	0.6

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Malaise	1.1	0.6
Œdème périphérique	2.2	2.3
Pyrexie	4.8	4.7
Augmentation ALAT	3.1	1.8
Augmentation ASAT	2.8	0
Augmentation phosphatase alcaline	1.7	0
Augmentation bilirubine	1.1	1.8
Diminution du nombre de lymphocytes	1.1	4.1
Diminution de l'appétit	7.0	15.2
Arthralgie	7.0	5.3
Dorsalgie	1.4	1.2
Rigidité articulaire	1.1	0.6
Myalgie	4.5	5.8
Douleurs aux extrémités	1.1	1.8
Dysgueusie	1.1	4.1
Céphalées	3.4	3.5
Toux	13.4	0.6
Dyspnée	3.4	2.3
Pneumonite	1.1	0
Alopécie	1.7	20.5
Dermatite acnéiforme	1.1	0
Sécheresse de la peau	5.0	1.2
Eczéma	2.0	0
Erythème	1.1	2.3
Hyperhidrose	1.1	1.2
Prurit	22.1	3.5
Eruption cutanée	10.9	4.7
Eruption généralisée	1.1	0.6
Eruption maculopapuleuse	4.2	0
Dépigmentation de la peau	1.7	0
Vitiligo	5.3	1.2

On voit nettement que les troubles obtenus avec Pembrolizumab sont d'ordre immunologique, et donc facilement surmontables, tandis que ceux obtenus avec la chimiothérapie sont d'ordres généraux.

Outre la supériorité de Pembrolizumab sur la chimiothérapie pour des patients pré-traités à Ipilimumab ou BRAF inhibiteur, on apprend aussi qu'une dose de 2mg/kg ou 10mg/kg n'a pas une influence significative sur le résultat.

5.3.2.3 Keynote 006

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Pembrolizumab a aussi été comparé à l'autre médicament d'immunothérapie utilisé dans le mélanome : Ipilimumab (Keynote 006). Dans cette étude de phase 3, 834 patients ont été randomisés dans 3 groupes : Pembrolizumab à 10mg/kg toutes les 2 semaines, Pembrolizumab à 10mg/kg toutes les 3 semaines et Ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines. La tolérance ainsi que l'efficacité du médicament nouveau ont été testées. Pour les deux groupes Pembrolizumab (toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines), la survie à 6 mois était de 47,3% et 46,4% respectivement, tandis que pour le groupe Ipilimumab la survie à 6 mois était de 26.5%.

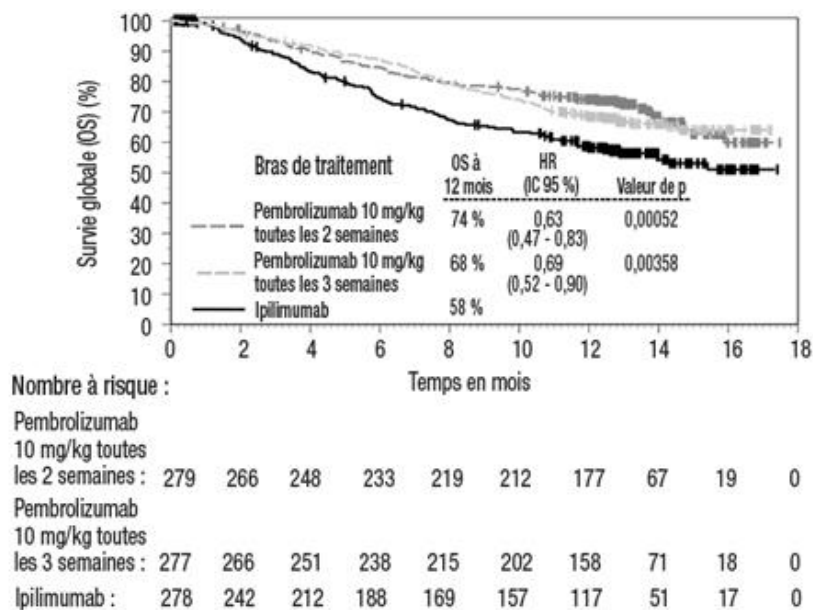


Figure 27 : Courbe de Kaplan Meier Ipilimumab contre Pembrolizumab⁶⁵

Le taux de réponse a lui été aussi supérieur pour les groupes avec Pembrolizumab (33,7% et 32,9% contre 11,9%). En plus de cette efficacité supérieure, les taux d'effets indésirables de grade 3 à 5 ont été d'une sévérité inférieure dans les deux groupes Pembrolizumab (13,3% et 10,1%) par rapport à ceux du groupe Ipilimumab (19,9%)⁶⁵.

Là aussi un tableau permet de comparer facilement le résultat obtenu avec ces deux traitements.

Tableau 11 : Comparaison du pourcentage d'effets indésirables survenus dans l'étude KEYNOTE 006

Pourcentage de survenue de l'effet indésirable	Pembrolizumab N = 555	Ipilimumab N = 256
Anémie	1.6	0.4
Hyperthyroïdie	4.3	2.3
Hypothyroïdie	8.3	0.8
Douleur abdominale	2.7	5.9

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Colite	2.2	7.4
Douleur dans le haut de l'abdomen	1.3	0.4
Constipation	2.2	2.0
Diarrhée	15.7	22.7
Sécheresse de la bouche	5.6	0.4
Nausées	10.6	8.6
Vomissement	2.7	5.5
Asthénie	11.4	6.3
Fatigue	20.0	15.2
Syndrome pseudo-grippal	1.4	1.6
Pyrexie	2.5	2.3
Réaction liée à la perfusion	1.1	0
Augmentation ALAT	2.9	3.5
Augmentation ASAT	3.6	2.3
Augmentation bilirubine	1.3	0
Augmentation du taux de créatinine	1.3	0.4
Diminution de l'appétit	6.3	7.8
Hypocalcémie	1.4	0
Arthralgie	10.5	5.1
Dorsalgie	2.2	0
Arthrite	1.1	0
Spasme musculaire	1.3	0.4
Myalgie	4.5	2.0
Douleurs aux extrémités	1.3	0.4
Etourdissement	1.6	0.8
Dysgueusie	2.7	1.2
Céphalées	2.7	3.5
Insomnie	1.3	0
Toux	4.0	0
Dyspnée	2.2	1.2
Sécheresse de la peau	2.5	1.2
Eczéma	1.3	0.4
Erythème	2.0	2.0
Changement de la couleur des cheveux	1.1	0
Papule	1.1	0
Prurit	14.2	25.4
Eruption cutanée	14.1	14.5
Eruption maculopapuleuse	2.9	2.7
Dépigmentation de la peau	1.6	0
Vitiligo	10.1	1.6
Bouffées vasomotrices	1.1	0.8

Sur ce tableau de comparaison on voit que le profil d'effets indésirables est très proche entre les deux médicaments d'immunothérapie. Cependant, on note des problèmes plus importants avec Pembrolizumab au niveau de la thyroïde et des inflammations des articulations. On voit

aussi quelques cas de réactions à la perfusion non présents dans le groupe Ipilimumab. On observe des effets importants sur la peau sur les deux groupes.

5.3.3 POSOLOGIE

Plusieurs études ont été menées sur la pharmacodynamie et pharmacocinétique de Pembrolizumab, notamment celle du docteur Elassaiss-schaap qui a repris l'étude Keynote 001⁶⁶. Les résultats montrent que la pharmacocinétique de *Keytruda* n'est pas linéaire sous 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines. La saturation des cibles (*ex vivo*) commence à 1mg/kg toutes les 3 semaines et à la dose de 2mg/kg une certaine stabilité commence à être obtenue. De plus, au-delà de 2mg/kg l'augmentation d'activité n'était que minime quand on étudie Pembrolizumab sur des modèles pharmacocinétiques⁶⁷.

C'est la raison pour laquelle *Keytruda* est utilisé à 2mg/kg en intraveineuse sur une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

5.3.4 EFFETS INDESIRABLES

Comme les deux autres médicaments, les principaux effets indésirables observés avec Pembrolizumab sont d'ordre immunologique. En jouant sur les checkpoint du système immunitaire, la tolérance au soi est modifiée.

Tous les essais cliniques concernant *Keytruda* ont réuni 2799 personnes. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue (24 %), rash (19 %), prurit (18 %), diarrhée (12 %), nausée (11 %) et arthralgie (10 %) ⁶⁸. Une grande majorité de ces effets indésirables sont de faibles intensités et peuvent se contenir grâce à un traitement immunomodulateur, comme les corticoïdes.

Tableau 12 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents avec Pembrolizumab

Très fréquent	Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit.
	Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgies
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue
Fréquent	Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie
	Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Affections endocriniennes	Hyperthyroïdies, hypothyroïdies
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissement, dysgueusie
Affections oculaires	Sécheresse oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Colite Vomissement Douleur abdominale Constipation Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanée sévère, vitiligo, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée Erythème Eczéma
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myosites, douleurs musculosquelettiques, douleur aux extrémités, arthrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, œdème, pyrexie, syndrome pseudo-grippal, frissons.

Une des particularités de *Keytruda* est l'accompagnement d'un plan de gestion de risque concomitant à sa délivrance⁶⁹. Le but étant d'augmenter la sécurité au maximum. Celui-ci contient une liste des principaux risques liés à son utilisation : inflammation de la glande pituitaire, problèmes sur la thyroïde (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et inflammation), inflammation des yeux (uvéïte), inflammation de l'intestin (colite notamment), inflammation du pancréas (pancréatite), inflammation du foie, diabète de type 1, inflammation des muscles (myosite), inflammation des reins (néphrite), inflammation des poumons (pneumonite), réactions de la peau (rash, prurit...).

Les essais ont aussi fait apparaître quelques effets indésirables graves, toujours d'origine immunologique, qui peuvent provoquer un arrêt partiel ou définitif de Pembrolizumab. Les pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique doivent être surveillées. Un cas mortel a été rapporté. Les colites d'origine immunologique peuvent faire suspecter un cas de perforation intestinale. Les hépatites et néphrites doivent être surveillées tout particulièrement, en surveillant leurs marqueurs biologiques. Enfin, différentes endocrinopathies d'origine immunologique ont été observées, comme des hypophysites, diabète de type I, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie⁷⁰.

5.3.5 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Keytruda fait partie de la même famille que Nivolumab. Actuellement *Keytruda* a obtenu son AMM en première ligne dans le traitement des mélanomes métastatiques non résecables lorsque la mutation BRAF est absente. Sa posologie habituelle est de 2mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Tout comme Nivolumab, son utilisation en première ligne de traitement même en cas de mutation B-RAF est actuellement débattue ⁷¹. Les deux molécules sont d'ailleurs interchangeables⁷².

5.4 PIDILIZUMAB

Pidilizumab est un troisième anti-PD-1 développé par la firme CureTech en Israël. Contrairement aux deux autres, il s'agit d'un anticorps IgG1 qui lui confère une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps supérieure et une meilleure cytotoxicité dépendante du complément. Les essais sont toujours en cours sur cette immunoglobuline mais ils se concentrent essentiellement sur des cancers hématologiques, notamment les lymphomes folliculaires récidivants. Il ne fait donc pas partie du scope de cette thèse.

5.5 CONCLUSION

Comparé au traitement anti-CTLA-4, l'immunothérapie par anticorps anti-PD-1 (Pembrolizumab ou *Keytruda*, Nivolumab ou *Opdivo*) a une efficacité chez un plus grand nombre de patients (33 à 43% de réponses) et entraînent des rémissions prolongées : 70 % de survivants à un an et 50% à 2 ans.

Les anti-PD-1 ont aussi l'avantage d'avoir une moindre toxicité, avec des effets secondaires moins graves et plus faciles à supporter, permettant le plus souvent une vie normale. Il s'agit en général de fatigue, diarrhées, nausées, éruptions cutanées, dépigmentations de la peau ou, plus grave, d'anomalies biologiques rénales ou hépatiques.

Une équipe du docteur Yun S. a voulu s'assurer du bénéfice apporté par les médicaments d'immunothérapie (y compris Ipilimumab). Pour cela, ils ont effectué une méta-analyse de plusieurs études ⁷³. Ils ont pu montrer d'une part leur supériorité par rapport aux traitements conventionnels (chimiothérapie notamment). La survie sans progression à 6 mois a été de 28.5% pour les inhibiteurs de checkpoint du système immunitaire contre 17.7% pour la chimiothérapie. La survie à un an était de 51.2% contre 38.8%, et le taux de réponse à 6 mois a été de 29.6% contre 17.7%. Mais ils ont aussi montré que, tant du point de vue efficacité

que sécurité, les inhibiteurs de PD-1 donnent de meilleurs résultats dans le traitement des mélanomes métastatiques non résecables comparativement à Ipilimumab.

L'activité élevée et la relative faible incidence et gravité d'effets indésirables des anti-PD-1 les ont classés comme leader dans le traitement des mélanomes métastatiques non résecables. L'efficacité est tellement élevée que leur place par rapport aux inhibiteurs de BRAF chez des patients porteurs de mutation est maintenant discutée. Les recherches se concentrent maintenant sur les différentes associations possibles, notamment avec la radiothérapie, les thérapies ciblées ou bien même l'association entre bloqueur de checkpoint immunitaire. Cette dernière association a d'ailleurs obtenue son AMM, d'abord aux Etats Unis puis récemment en France. On recherche aussi à optimiser la dose, la durée de traitement et leur utilisation en prévention chez les patients à mélanomes à haut risque de récurrence ³⁶.

6 ANTI-PD-L1

6.1 LA CIBLE PD-L1

Les résultats satisfaisants obtenus avec les anti-PD-1 ont globalement penché la balance bénéfice-risque du bon côté. Néanmoins les risques d'effets indésirables sont encore élevés et l'efficacité reste parfois insuffisante. Dans cette optique la cible PD-L1 a été évaluée.

Plusieurs raisons expliquent le choix de cette cible. Dans un premier temps le mécanisme principal d'échappement à la tumeur est la surexpression dans le microenvironnement tumoral de PD-L1⁷⁴ (figure 29). L'expression de PD-L1 par la tumeur peut varier, mais on sait qu'elle est élevée dans le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules et des ovaires.

a PD-L1 prevalence determined with a Genentech/Roche anti-PD-L1 IHC assay

Indication	n	Percentage of PD-L1 positive (IC)	Percentage of PD-L1 positive (TC)
NSCLC	184	26	24
RCC	88	25	10
Melanoma	58	36	5
HNSCC	101	28	19
Gastric cancer	141	18	5
CRC	77	35	1
Pancreatic cancer	83	12	4

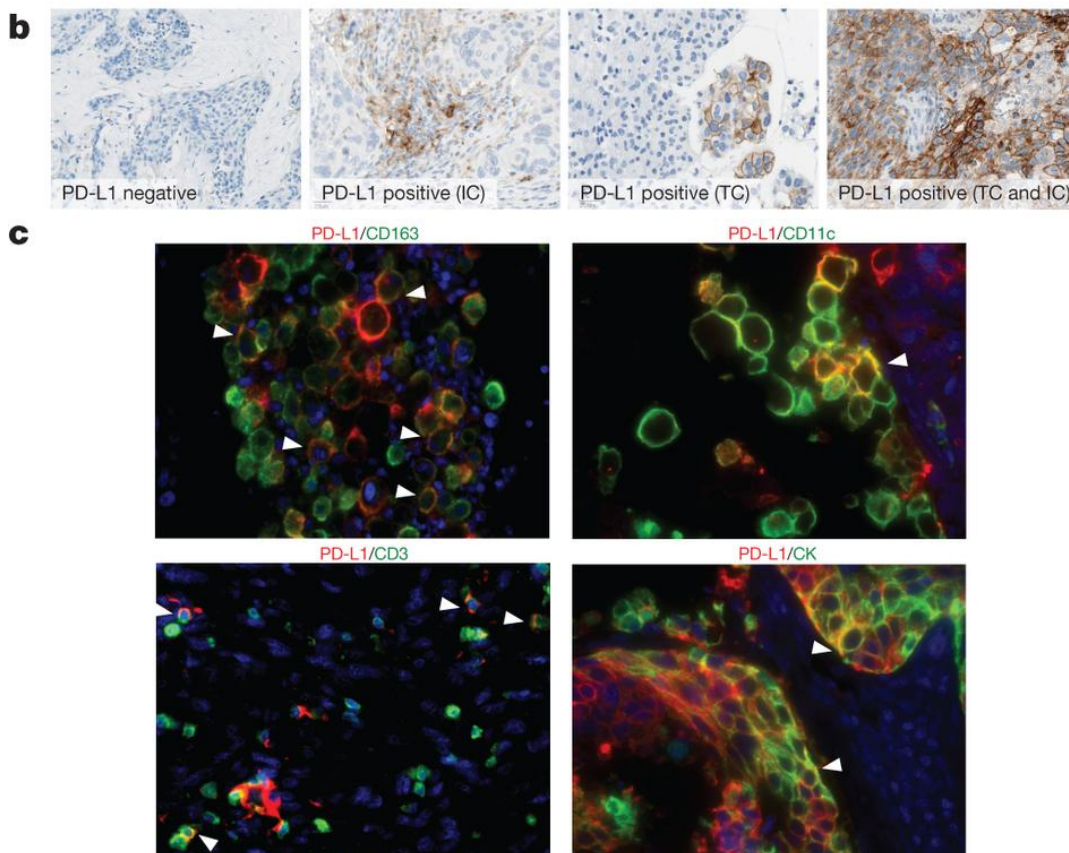


Figure 28 : Prévalence et expression de PD-L1⁷⁵

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

- A. Prévalence de PD-L1 en fonction des cancers, déterminé par immunohistochimie (IHC). Dans l'étude, un patient était PD-L1 positif lorsque plus de 5% des cellules immunitaires infiltrantes (IC) ou cellules tumorales (TC) étaient colorées.
- B. En brun, coloration de PD-L1 par IHC.
- C. Localisation de PD-L1 dans les cellules tumorales et cellules immunitaires infiltrantes

Dans un second temps, en inhibant directement PD-L1 on se passe de l'inhibition de la voie PD-L2 retrouvée sur une vaste population de cellules : les cellules dendritiques et les monocytes, mais qui peut être induit sur une grande diversité de cellules (immunitaires ou pas) en fonction du microenvironnement de celles-ci.³³ En revanche on retrouve PD-L1 uniquement sur les leucocytes, les cellules non hématopoïétiques ainsi que les tissus non lymphoïdes. Il peut parfois être induit sur les cellules parenchymateuses par une cytokine inflammatoire, l'interféron gamma (figure 24). En bloquant PD-L2, comme c'est le cas avec PD-1, l'action est plus large et générale, source d'effets indésirables supplémentaires. D'autant plus qu'une étude de Youngnak et al.⁷⁶ montre que PD-1 se lie préférentiellement à PD-L2 plutôt qu'à PD-L1.

De plus, PD-L1 est connu pour se lier à CD80 aussi bien que PD-1 pour délivrer un signal inhibiteur⁷⁷. Deux voies de signalisation négative sont ainsi inhibées pour une double action activatrice.

PD-L1 apparaît donc comme une cible de choix pour lutter efficacement contre la tumeur. Plusieurs anticorps, tous d'origine IgG1, sont en ce moment même en étude clinique, seuls ou en association, dont certaines en phase III avec des résultats plus qu'intéressants, mais aucune n'a pour lors obtenu son AMM.

Ils ont montré dès les phases 1 des résultats prometteurs mais possiblement un peu inférieurs aux anti-PD-1. Les protéines les plus avancées actuellement sont BMS-936559, Atezolizumab (MPDL3280A), Avelumab, et Durvalumab (MEDI4736).

6.2 BMS-936559

Cet anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain spécifique de PD-L1 est développé comme son nom l'indique par la firme Bristol Myers Squibb. Des études de phase I et II ont permis de s'assurer de la sécurité et l'efficacité de la molécule sur des patients pré-traités atteints de tumeurs solides, dont le mélanome⁷⁸.

En tout, 207 patients ont été traités dont 55 avec mélanome. L'efficacité du traitement a été analysée sur 160 patients. Les autres sont décédés, selon l'étude, des suites de l'évolution de la maladie.

Malgré les 10 mg/kg administrés à certains patients, la dose maximum tolérée n'a pas été atteinte. Par contre, une relation dose réponse a été observée chez presque 90% des patients. Sur les 207 patients, 23 (11%) ont dû arrêter le traitement des suites d'effets indésirables. 91% des patients ont subi des effets indésirables, quel que soit leur grade, dont les plus communs étaient la fatigue, les réactions cutanées, la diarrhée, les rashes cutanés, la nausée, les prurits et les maux de têtes. Neuf des 207 patients ont souffert d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (9%). Tous les effets étaient corrigés par la prise d'anti-inflammatoire. On note des effets indésirables sérieux chez 11 patients (5%).

L'activité clinique du médicament a été observée à partir de 1 mg/kg. Il a été observé une réponse sur une forte proportion de patient, même lorsque ceux-ci possédaient des métastases. En revanche, aucune réponse n'a été observée sur les patients atteints de cancer colorectal ou du pancréas.

Parmi les 52 patients atteints de mélanome ayant reçu 1mg, 3mg ou 10 mg/kg, le taux de réponse était de 6%, 29% et 19% respectivement. Neuf patients ont atteint une réponse objective et 3 d'entre eux sont parvenus à une réponse complète. Ces derniers patients ont commencé le traitement au moins 1 an avant le début de l'analyse. Enfin, la maladie de 14 patients sur 52 n'a pas évolué pendant 24 semaines ou plus.

En règle générale, le blocage de PD-L1 dans cette étude conduit à une régression de la tumeur ou du moins une stabilisation de la maladie et les effets indésirables sont assez bien tolérés. Les conclusions permettent de poursuivre les études sur cette molécule et de passer en étude de phase III.

6.3 ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab (*Tecentriq*) est un anticorps IgG1 anti-PD-L1 entièrement humain testé dans une première étude sur 45 patients en phase I⁷⁹. Pour s'assurer de la sécurité du médicament, les doses administrées vont de moins d'1mg/kg à 20mg/kg. Sur tous ces groupes, 33% ont connu des effets indésirables de grade 3 ou 4, comme des augmentations de la glycémie, une augmentation des transaminases du foie (ALAT, ASAT). Aucun décès n'est relié à la prise du traitement. Le taux de réponse objectif (évalué par la méthode RECIST) observé est de 26%

et 35% des patients ont vu leur maladie se stabiliser durant 24 semaines. On a pu observer chez certains patients un rétrécissement de tumeur, après une progression.

Une étude de phase IB annexe a permis d'évaluer l'efficacité de la combinaison d'Atezolizumab avec Vemurafenib ou Cobimetinib chez des patients avec BRAF-V600 muté.

Une seconde étude de phase I a été menée ⁸⁰ sur 171 patients. Les doses administrées allaient de moins d'1 mg/kg à 20 mg/kg. Il a été rapporté des effets indésirables de grade 3 ou 4 sur 39% de patients (toute dose confondue). L'efficacité du traitement a pu être évaluée sur 122 patients. Quelque soit le type de tumeur évalué, 21% ont connu une réponse objective. Beaucoup de patient ont même pu observer une diminution de leur tumeur dans les jours qui ont suivi le début du traitement. Une grande différence a été observée chez les patients PD-L1 positif et PD-L1 négatif. Une réponse objective a été observée chez 39% des premiers et 13% des seconds.

Ces études montrent qu'Atezolizumab est bien toléré, et que ses résultats en termes d'efficacité sont prometteurs. Une étude de phase II va pouvoir prochainement être lancée.

Une autre étude incluant 277 patients atteints de cancer métastatique incurable ont reçu MPDL3280A (ou Atezolizumab) toutes les 3 semaines ⁷⁵. Là encore, les effets indésirables étaient pour la plupart de grade 1 ou 2, notamment de la fatigue ou de la fièvre. Trente-cinq patients (13%) ont connus des effets indésirables de grade 3 ou 4.

Une prolifération des LT CD8+ et une augmentation d'interféron gamma a été observée à la fin du premier cycle de traitement. L'impact du traitement par cet anti-PD-L1 a été évalué à l'aide des critères RECIST. L'efficacité a pu être évaluée chez 175 patients, dont 53 atteints de mélanome. Parmi eux, 11 ont connu une réponse complète ou partielle.

Un des faits marquant de cette étude est la découverte d'une corrélation entre un haut niveau d'un second facteur de régulation négatif (PD-L2 ou CTLA-4) et un haut niveau de réponse à la molécule.

6.4 AVELUMAB

Entre janvier 2013 et octobre 2014, l'étude NCT01772004 de phase I a évalué l'anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain Avelumab développé par EMD Serono Inc. afin de vérifier son efficacité et sa sécurité sur des patients atteints de tumeurs solides, dont des mélanomes. Comme les précédentes, elle est basée sur une étude par escalade de dose.

Cinquante-trois patients sont rentrés dans l'étude. Les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés sur les précédentes études, avec 9 patients (17%) ayant subi des effets indésirables de grade 3 ou 4. Pour les doses supérieures à 3 mg/kg, les cibles (PD-L1) étaient en permanence occupées. Les conclusions sont positives et permettent de passer à la phase suivante. La dose choisie est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Avelumab est le seul anticorps de sa catégorie qui induit une cytotoxicité dépendante des cellules Natural Killer *in vitro*⁸¹. En revanche, il n'a pas été montré une augmentation significative des LT ou d'autres cellules immunitaires. Les études de phase 3 à venir vont clarifier et préciser le rôle précis de cet anticorps sur les patients atteints de cancer.

D'autres études sont en cours, certaines sur les tumeurs solides, dont le mélanome, d'autres se focalisant plus sur les cancers du poumon non à petite cellules ou les carcinomes urothéliales.

L'ANSM a autorisé l'utilisation de cette molécule en ATU dans le traitement des carcinomes à Cellules de Merkel⁸².

6.5 DURVALUMAB

Durvalumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain anti-PD-L1 testé dans une première étude de phase I sur 26 patients dont 9 atteints de mélanome. Les doses testées s'étalent de 0,1 mg/kg à 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Aucune dose n'a été évaluée comme toxique. Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'est apparu, tous ont été de grade 1 ou 2 avec comme plus fréquents une fatigue, des rashes et des diarrhées pour 12% des patients⁸³.

Une étude de phase I a évalué la sécurité de la molécule anti-PD-L1 à 3 ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec Dabrafenib (BRAF inhibiteur) et Trametinib (MEK inhibiteur). Les effets indésirables observés ont été de la fièvre (63%), fatigue (54%), diarrhée (30%), rash et état nauséux. Deux patients sur les 50 patients traités ont dû arrêter le traitement du fait d'effets indésirables trop graves (thrombopénie).

Plusieurs études sont en cours sur Durvalumab, la plupart l'étudient en association avec d'autres molécules. En particulier, une étude de phase Ib/II d'IMCgp100 en monothérapie, et/ou en combinaison avec Durvalumab et/ou Tremelimumab chez des patients atteints de mélanomes (NCT02535078).

Durvalumab est, depuis le 1^{er} mai 2017, indiqué et autorisé dans le traitement des patients atteints de carcinome urothélial métastatique, ayant connu des progressions sous chimiothérapie⁸⁴. Bien sûr, une surveillance accrue est indiquée sur chaque patient traité.

6.6 CONCLUSION

Ces 4 molécules élargissent encore l'éventail de traitement des tumeurs solides, dont le mélanome. Même si les recherches se poursuivent sur d'autres tumeurs, le mélanome reste une cible potentielle de ce traitement. Leur développement se poursuit en monothérapie ou en combinaison avec des thérapies ciblées ou des cytotoxiques dans le mélanome, le cancer urothélial, le cancer du sein, le cancer du poumon. Alors qu'il était attendu une réponse directement liée à l'expression de PD-L1 par la tumeur, les études préliminaires montrent 10–15 % de réponses chez des patients dont la tumeur n'exprime pas ce ligand³⁶.

Les effets indésirables sont du même type que ceux observés avec un anti-PD-1. L'efficacité de ces molécules quant à elle est semblable à celle des anti-PD-1, voire un peu plus faible.

Tableau 13 : Réponse Objective obtenue avec différents traitements dans le mélanome⁸⁵

Anti-PD-1		Anti-PD-L1		
Nivolumab	Pembrolizumab	BMS-936559	MEDI4736	MPDL3280A
35% (424)	27% (653)	17% (53)	-	30% (43)

Malgré tout, les anticorps anti-PD-L1 (tout comme les PD-1) montrent des signes de faiblesses, notamment dans la pénétration intra-tumorale ou dans l'épuisement des cellules T.

Maute et al. ont cherché à inhiber la liaison PD-1/PD-L1 (et uniquement celle-ci) via un fragment soluble de PD-1 servant d'antagoniste à PD-L1⁸⁶. A la différence des anticorps anti-PD-1, cet ectodomaine a une masse de 14 kDa contre 150 kDa pour un anticorps commun et améliore ainsi la pénétration tissulaire. En revanche, sa petite taille implique obligatoirement une filtration glomérulaire accrue. Ainsi, pour obtenir une dose suffisamment grande il doit être administré très fréquemment, voir continuellement. De nouvelles études sont nécessaires pour améliorer ce traitement, notamment, comme décrit par l'auteur, pour déterminer une balance optimale entre les mesures pharmacocinétiques classiques et les effets directs de la molécule.

7 LES DIFFERENTES STRATEGIES D'ASSOCIATION

Bien que les inhibiteurs de checkpoint donnent de très bons résultats, les mécanismes d'action ne sont pas encore totalement connus. Ce qui est sûr, c'est que tous les patients n'y sont pas réceptifs de la même façon. Une meilleure connaissance du mécanisme d'action et de la biologie permettra à terme de cibler les patients réceptifs ou non. En attendant, les innovations à venir dans un futur proche concernent plus la stratégie thérapeutique que la mise sur le marché de nouvelles molécules ou la découverte d'une nouvelle cible contre le cancer. Des biomarqueurs et indicateurs de réceptivité sont en ce moment même en étude afin de sélectionner les patients potentiellement réceptifs (voir paragraphe 8). Une stratégie alternative consiste à associer des molécules d'immunothérapie.

Plusieurs associations de médicaments d'immunothérapie sont en ce moment même en phase d'essais cliniques. Lors du congrès mondial de cancérologie ASCO de 2016 ont été présentés les excellents résultats de l'association entre un anti-CTLA-4 (Ipilimumab) et un anti-PD-1 (Nivolumab) : 52 à 61% de réponse chez des patients de catégories diverses avec cependant une toxicité majorée. Les associations thérapie ciblée-immunothérapie sont elles aussi en passe d'être approuvées par l'ANSM et la FDA.

7.1 CHIMIOOTHERAPIE ET IMMUNOTHERAPIE

Dès la découverte de la première molécule d'immunothérapie, Ipilimumab a été associé à la chimiothérapie.

480 patients atteints de mélanome métastatique ont participé à une étude de phase III datant de 2011 comparant l'association Ipilimumab et Dacarbazine à la Dacarbazine seule. Une survie de 2 mois supplémentaires a été observée dans le groupe association. La survie à 3 ans était de 20,8% dans le groupe association contre 12,2% seulement pour le groupe Dacarbazine.

Malgré ces bons résultats, les effets indésirables étaient augmentés dans le groupe avec les deux molécules. L'association n'a pas obtenu son AMM.

7.2 ANTI-PD-1 + ANTI-CTLA-4

7.2.1 *MODE D'ACTION*

Les inhibiteurs de la voie de régulation négative du système immunitaire que sont les anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1 ont chacun fait preuve de leur efficacité dans le traitement du mélanome métastatique. Les deux augmentent la quantité de LT et les signaux de régulation positifs du système immunitaire, comme les cytokines.

La voie CTLA-4 augmente l'activation des cellules T, amplifie leur prolifération ainsi que leur différenciation en cellules T mémoires précocement dans la réponse immunitaire, directement au niveau de la maturation du lymphocyte lors de sa rencontre avec la cellule présentatrice de l'antigène. Le nombre de lymphocytes augmente en parallèle à une sécrétion de cytokine (et interféron).

La voie PD-L1 quant à elle empêche le lymphocyte de se « fatiguer » plus tard dans la réaction, lors de sa liaison à la cellule tumorale. De plus, suite à l'administration du premier inhibiteur de voie régulation négatif, le microenvironnement tumoral change vers une surexpression de PD-L1. Les anti-PD-L1 agiront alors plus tard dans la réponse immunitaire directement au niveau de la cellule tumorale et à plus long terme.

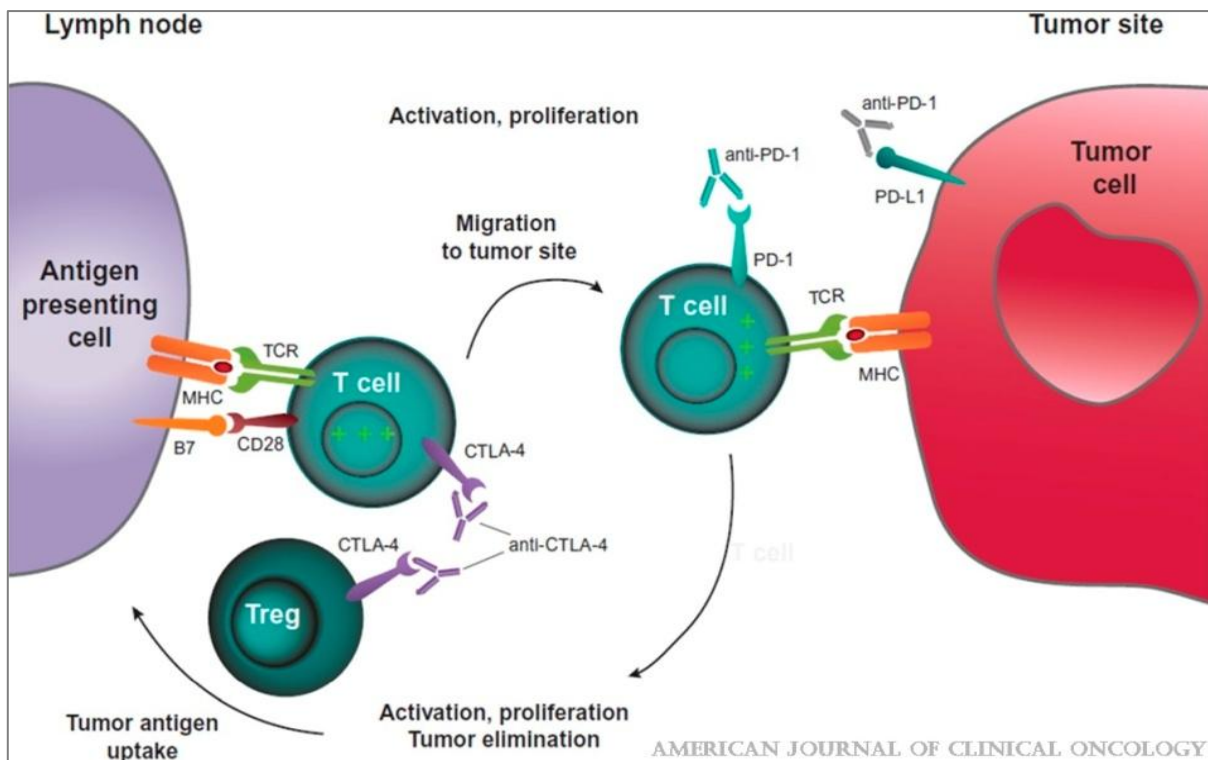


Figure 29 : Inhibition simultanée des deux voies de signalisation négative³³

Des actions synergiques sont à prévoir du fait d'une activité à différents timings, différentes locations et différents modes d'action. Les récepteurs ne sont pas compétitifs entre eux car totalement indépendants l'un de l'autre.

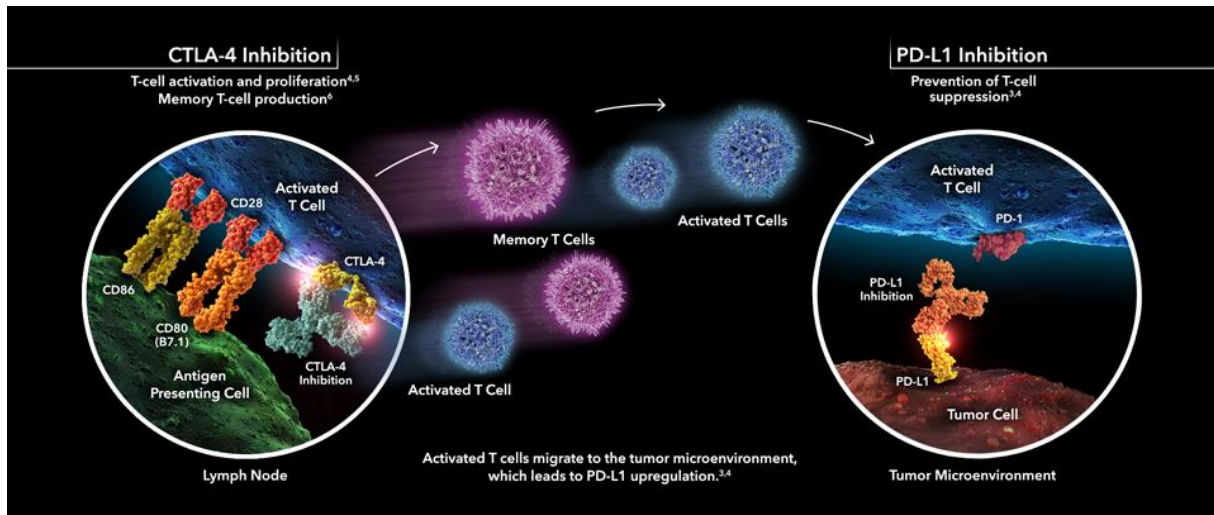


Figure 30: Inhibition simultanée des voies PD-L1 et PD-1/PD-L1.⁸⁷

Le blocage des deux checkpoints du système immunitaire doit augmenter le nombre de LT précocement dans la réponse immunitaire et à plus long terme, restaurer la réponse immunitaire des LT défectueux à cause de la tumeur et réduire l'immunosuppression induite par la tumeur.

7.2.2 IPILIMUMAB ET NIVOLUMAB

La plupart des études menées consistait à administrer une combinaison d'Ipilimumab en guise d'anti-CTLA-4 et Nivolumab comme anti-PD-1.

Etude de phase 1

Une première étude de phase 1⁸⁸ a été menée sur 86 patients, 53 ont reçu les deux traitements simultanément, tandis que 33 ont reçu alternativement Ipilimumab et Nivolumab. 98% des 53 patients ont connu des effets indésirables, dont les plus communs étaient les rashes cutanés (55%), les prurits (47%), la fatigue (38%) ou la diarrhée (34%). Les effets indésirables de grade 3 à 4 ont été observés chez 72% des patients. Surtout, des effets indésirables sérieux sont survenus chez 49% des patients de ce groupe, comme des problèmes hépatiques (15%), gastro-intestinaux (9%) ou rénaux (6%). Dans la cohorte 3, les patients ont reçu 3mg/kg d'Ipilimumab et 3mg/kg de Nivolumab : 3/6 ont connu des effets indésirables de grade 3 ou 4. Cette dose a été considérée comme excédant le niveau tolérable d'effet indésirable. En revanche, les doses d'1mg/kg de Nivolumab et de 3mg/kg d'Ipilimumab (cohorte 2) a été identifiée comme la dose maximale associée à un niveau tolérable d'effet indésirable. Sur le reste des 33 patients ayant reçu alternativement les traitements, 29 (88%) ont connu des effets

indésirables, dont le plus communs était des prurits. Il a été observé sur 33% des patients des effets indésirables de grade 3 ou 4.

Dans le groupe ayant reçu simultanément les deux traitements, une réponse a été observée chez 21 des 52 patients. : 16 patients ont eu une réduction de tumeur de 80 ou plus. Dans la cohorte 2, 53% des patients ont répondu avec une réponse suffisante, donc 3 avec une réponse complète. Ces 53% ont eu une réduction de 80% de leur tumeur ! Neuf patients ont reçu le traitement à la dose maximale, correspondant à la dose avec effets secondaires acceptables.

Dans le groupe ayant reçu alternativement les deux médicaments, seulement 20% des patients (6/30) ont répondu avec une réponse suffisante, un seul avec une réponse complète.

Quelque soit le mode d'administration des deux médicaments, la proportion de patient répondant au traitement est supérieur à la prise d'un seul des deux médicaments. Une majorité de patient voit sa tumeur diminuer de 80% ou plus. Sur ces premiers résultats, on peut donc noter que la réponse est tout aussi importante en quantité qu'en qualité.

Les effets indésirables observés sont de même nature que ceux observés lorsque les médicaments sont pris seuls, mais ils sont beaucoup plus fréquents et beaucoup plus sévères. 53% des patients de cette étude ont connus des effets indésirables de grade 3 ou 4 contre environ 20% chez les patients avec Ipilimumab en monothérapie et 15% chez les patients avec Nivolumab en monothérapie. Les effets indésirables sont tout de même moins importants chez les patients ayant prit alternativement les deux médicaments.

Ces résultats ont permis d'admettre que les deux médicaments peuvent être administrés ensemble avec de très bons résultats, mais des effets indésirables non négligeables.

Il est important de noter que dans cette étude le statut PD-1/PD-L1 a été évalué par immunohistochimie (IHC). Un échantillon a été défini comme positif quand au moins 5% des cellules tumorales exprimaient PD-L1 à leur membrane. 21/56 patients ont donc été définis comme PD-L1 positif. Dans le groupe ayant reçu simultanément les deux traitements, la réponse est complètement indépendante du statut PD-L1. Une réponse a été observée chez 6/13 patients positifs et 9/22 patients négatifs. En revanche, dans le groupe alternant la prise d'Ipilimumab et de Nivolumab, le statut PD-L1 a un impact fort sur la réponse : 4/8 patients positifs ont obtenu une réponse au traitement contre 1/13 patients négatifs ont obtenu une réponse. Il est tout de même important de noter que l'échantillon de test est faible et ne permet pas de conclure.

Etude de phase 2

L'étude de phase 2 ⁸⁹ a comparé la combinaison des deux molécules d'immunothérapie à Ipilimumab seul sur 142 patients. 2 fois plus de patients sont rentrés dans le groupe combinaison. Un taux de réponse objective de 61% a été observé dans le groupe combinaison contre 11% dans le groupe Ipilimumab en monothérapie, et ce quelque soit la mutation BRAF. 16 (22%) patients ont eu une réponse complète dans le groupe combinaison. La survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe combinaison tandis qu'elle a été de 4,4 mois avec Ipilimumab. 91% des patients ont connu des effets indésirables dans le groupe combinaison contre 93%. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents dans le groupe combinaison : 54 contre 24%. 3 décès sont dus à la combinaison des thérapies. Les effets indésirables sont la cause majeure d'arrêt de traitement dans le groupe combinaison tandis que dans le groupe Ipilimumab il s'agit du développement de la maladie.

L'étude de phase 2 confirme que l'augmentation de l'activité avec la combinaison survient en parallèle d'une augmentation des effets indésirables. Le taux de réponse paraît même plus important avec la combinaison (61%) qu'avec Nivolumab seul (40%) découvert dans les précédentes études.

L'évaluation du statut BRAF a été effectuée. 33 patients (23%) sont porteurs de la mutation BRAF V600. 23 dans le groupe combinaison, 10 dans le groupe Ipilimumab en monothérapie. 52% des patients atteints de mutation BRAF ont atteint une réponse objective dans le groupe combinaison et 22% une réponse complète. Les patients BRAF positifs ont eu une survie sans progression de 8.5 mois avec la combinaison et 2.7 mois pour Ipilimumab seul.

L'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur a été effectuée de la même manière que décrit précédemment. Sur les 118 patients évalués, 35 (30%) ont été décrits comme PD-L1 positifs. Dans cette étude les patients PD-L1 positifs ne sont pas associés à un taux de réponse différent. L'étude conclue que PD-L1 n'est pas un facteur de sélection des patients.

Etude de phase 3

La principale étude de phase 3 ⁹⁰ sur l'association Nivolumab/Ipilimumab a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Nivolumab seul, de Nivolumab associé à Ipilimumab comparé à Ipilimumab seul.

Les patients intégrés à cette étude sont tous atteints de mélanome de phase 3 ou 4 et n'ont pas reçu de traitement pour maladie avancée. Ils ont été répartis en 3 groupes de tailles similaires. 316 patients ont reçu Nivolumab seul, 314 Nivolumab et Ipilimumab et 315 Ipilimumab, soit un total de 945 patients. Là encore, le statut PD-L1 a été déterminé.

Dans le groupe Nivolumab, la survie sans progression était de 6.9 mois, 2.9 mois pour le groupe Ipilimumab et 11.5 mois pour le groupe avec ces deux molécules réunies. La réponse objective ainsi que le pourcentage de patient avec une réponse complète était supérieur dans le groupe réunissant les deux molécules (57.6 et 11.5%) que dans les deux autres groupes. Pour le Nivolumab on observe 43.7% de réponse objective et 8.9% de réponse complète contre seulement 19% et 2.2% dans le groupe Ipilimumab. Les résultats des deux groupes contenant Nivolumab montrent une survie sans progression significativement supérieure au groupe Ipilimumab seul. Même si l'étude n'a pas pour objet de comparer les groupes Nivolumab et Nivolumab plus Ipilimumab, c'est dans cette dernière que l'on retrouve les meilleurs taux de survie sans progression. On y retrouve aussi un taux de réponses objectives supérieurs que les traitements anti-PD-1 en général.

Aucune différence significative du point de vue de la survie sans progression entre les patients avec ou sans mutation BRAF (11.7 contre 11.2 mois).

En revanche, elle est de 14 mois dans le groupe Nivolumab et Nivolumab plus Ipilimumab pour les patients PD-L1 positif, alors qu'elle n'est que de 3.9 mois dans le groupe Ipilimumab. Dans ce même groupe, le taux de réponse objective pour le groupe combinaison est de 72% contre 57% pour le groupe Nivolumab et 21% dans le groupe Ipilimumab. La survie sans progression des patients PD-L1 négatif était de 5,3, 11,2 et 2,8 mois respectivement.

Sur les 12 mois sur lesquels les patients ont été suivis en moyenne, la raison principale des arrêts de traitement dans les deux groupes monothérapie était une progression trop importante de la maladie. 154 patients (49.2%) ont arrêté le traitement avec Nivolumab, tandis que 202 (65%) se sont arrêtés avec Ipilimumab. En revanche pour le groupe combinaison, ce sont les effets indésirables qui ont arrêté prématurément la prise de médicament, et ce pour 120 patients (38.3%). Ceux-ci surviennent chez 82% des patients dans le groupe Nivolumab, 86.2% dans le groupe Ipilimumab et 95.5% quand les deux médicaments sont pris ensemble. Dans tous les groupes on retrouve les mêmes effets indésirables que retrouvés dans les études précédentes. Les effets indésirables de grade 3 et 4 étaient largement supérieurs dans le

groupe Nivolumab et Ipilimumab (55%) comparé aux deux autres groupes (16.3% dans le groupe Nivolumab et 27.3% dans le groupe Ipilimumab). Une proportion importante de patient (83%) s'est vu remettre des immunomodulateurs pour contrer les effets indésirables du médicament dans le groupe prenant simultanément les deux médicaments. Cette proportion descend à 47% pour ceux ayant eu Nivolumab et 55% dans ceux ayant pris Ipilimumab.

Conclusion

La combinaison des deux nouveaux traitements d'immunothérapie utilisés dans le traitement du mélanome agissant sur les checkpoint du système immunitaire donne des résultats prometteurs. D'un point de vue efficacité, ce groupe test ressort avec les meilleurs résultats, tandis que le groupe Ipilimumab seul donne les résultats les moins probants. En revanche, les nombreux effets indésirables observés dans le groupe test font pencher la balance bénéfice/risque de l'autre côté. Malgré tout, on peut contrer ces effets indésirables avec des immunomodulateurs. De plus, lorsque les patients arrêtent leur traitement pendant la phase d'induction des suites d'effets indésirables trop importants, l'efficacité semble similaire que les patients n'arrêtant pas le traitement⁹¹. Aucun effet indésirable unique, non retrouvé avec l'une ou l'autre molécule seule n'est détecté dans la combinaison.

Le statut BRAF du patient n'a aucun impact sur l'efficacité du traitement. Par contre, Le bénéfice du traitement Ipilimumab + Nivolumab comparé au traitement Nivolumab seul est surtout présent dans le groupe PD-L1 négatif. Cela suppose que PD-L1 peut-être utilisé comme biomarqueur. Les tumeurs exprimant PD-L1 ne nécessiterait pas la combinaison, les résultats étant identiques avec Nivolumab seul. En revanche, les tumeurs n'exprimant pas le ligand à PD-1 ferait pencher la balance vers un traitement par la combinaison, et plus encore chez les patients avec une maladie rapidement évolutive³⁶.

On observe aussi que lorsqu'il y a Nivolumab les résultats sont observés indépendamment du statut BRAF ou PD-L1, ou du stade métastatique des patients.

7.2.3 PEMBROLIZUMAB ET IPILIMUMAB

Les données prématurées découlant d'une étude de phase I, menée sur des patients atteints de mélanomes métastatiques montrent que 35% des patients ont atteint l'objectif (6/17) (Réduction de la tumeur) mais 31% des patients ont connu des effets indésirables de grade 3.

Une seconde étude (Keynote 029) a évalué la prise de Pembrolizumab associé à de petites doses d'Ipilimumab. Le profil de sécurité a été évalué comme acceptable et les premiers résultats permettent de passer à une étape supérieure.

Dans une note parue suite au meeting annuel de l'ASCO 2016, on s'étonne de la similarité de réponse entre cette association et l'association Ipilimumab et Nivolumab ou l'association Dabrafenib et Tramétinib. Si cette association montre des résultats favorables, il faudra montrer dans quel cas l'utiliser par rapport à l'association Ipilimumab et Nivolumab.

A ce jour, l'association n'a pas obtenue d'AMM. L'étude de phase II (NCT02743819) est toujours en cours de recrutement.

7.3 ANTI-PD-L1 + ANTI-CTLA-4

AstraZeneca développe un anti-CTLA-4 (Tremelimumab) et un anti-PD-L1 (Durvalumab) donnant des résultats prometteurs dans plusieurs tumeurs, y compris le mélanome. Des essais ont été réalisés sur leur association, tout aussi efficace que la monothérapie. Le mélanome n'est pas la première cible de cette association, mais la plupart des tumeurs solides ont fait l'objet d'essais, comme dans l'étude de phase I NCT02261220 toujours en cours ayant pour but de définir une dose efficace et non toxique.

Deux études mettent en œuvre ces deux molécules. Une première ⁹² de phase Ib/II compare le vaccin gp100 (=IMCgp100 : vaccin, inhibiteur de l'antigène CD3, immunostimulant) en monothérapie et en combinaison avec Durvalumab et/ou Tremelimumab dans les mélanomes métastatiques. Une seconde de phase II sur les carcinomes récurrents ou métastatiques de la tête et du cou ⁹³, compare l'activité des molécules seules ou en association.

Dans le cancer bronchique non à petite cellule l'association a montré une activité clinique indépendante du statut PD-L1, avec 30% d'effets indésirables ⁹⁴.

Les essais se réalisent essentiellement sur des cancers autres que le mélanome. Cependant, tout comme le CBNPC, le mélanome est une tumeur solide. Ces deux cancers ont beaucoup de point communs, et notamment les checkpoints du système immunitaire. Il est donc probable que dans un futur proche cette association soit testée dans le mélanome pour augmenter encore une fois l'éventail thérapeutique.

7.4 IMMUNOTHERAPIE + THERAPIE CIBLEE

7.4.1 *LES THERAPIES CIBLEES*

Certains cancers sont dus à des mutations redondantes chez les personnes atteintes d'un cancer donné. Dans le cas du mélanome, la mutation V600E est la plus commune. Elle correspond à une modification d'un acide aminé en position 600 dans le gène BRAF. La protéine mutante BRAF va avoir une activité kinase augmentée et induire des désordres dans le cycle cellulaire et provoquer des croissances non contrôlées de cellules.

Certains médicaments de thérapie ciblée vont cibler les protéines mutantes. Les thérapies ciblées inhibiteurs de BRAF ou anti-BRAF utilisés dans le mélanome sont au nombre de deux : Vémurafenib (Zelboraf) et Dabrafenib (Tafinlar). On associe souvent à ces anti-BRAF des « anti-MEK » qui agissent plus en aval pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Il s'agit de Cobimetinib (Cotellic), Tramétinib (Mekinist) Binimetinib et Selumetinib.

Le problème des BRAF inhibiteurs est qu'ils induisent l'activation paradoxale des MAPK dans les cellules normales, qui stimule l'immunité et augmente les réactions auto-immunes. Les MEK inhibiteurs vont bloquer les MAPK dans les cellules normales et diminuer ainsi les réactions auto-immunes.

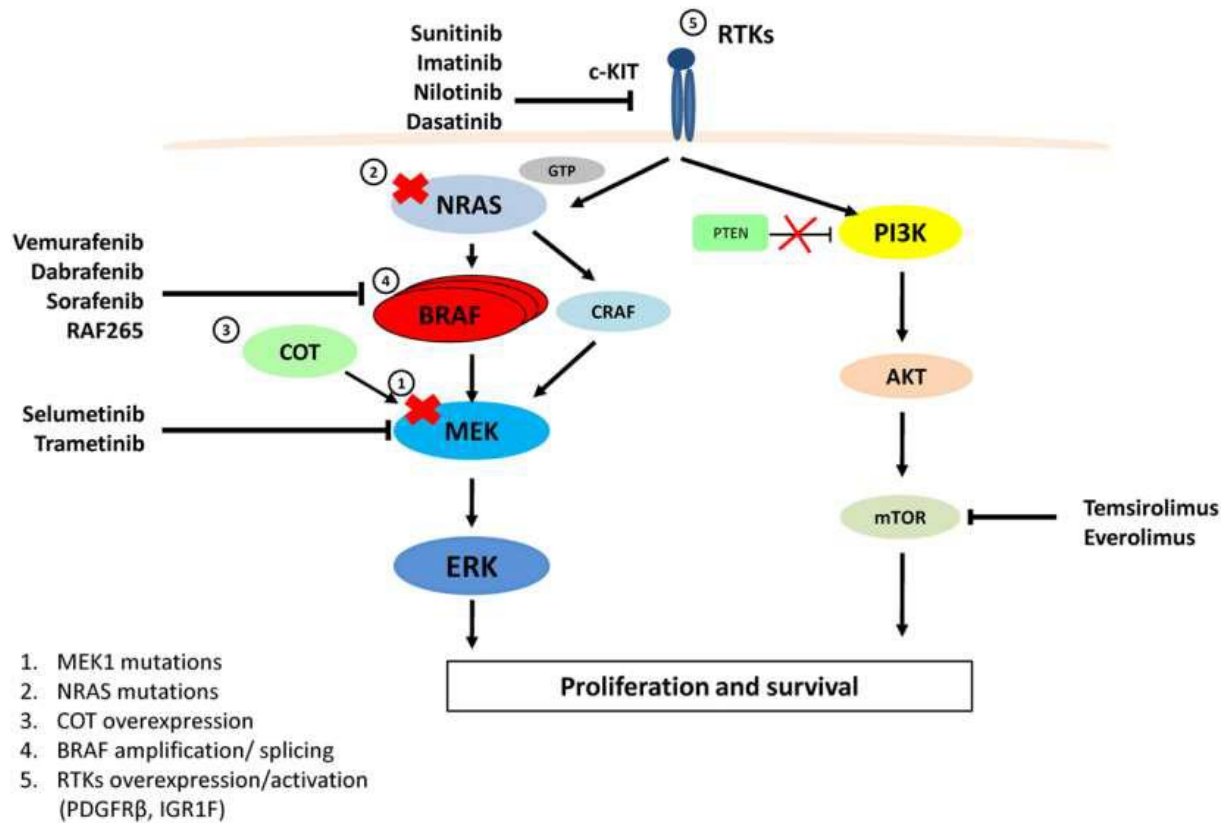


Figure 31 : Inhibition de MEK et BRAF⁹⁵

Les anti-BRAF et anti-MEK ont aussi montré une activité sur le microenvironnement tumoral. On y a observé entre autre une augmentation de l'expression de PD-1, PD-L1, une augmentation des TILs et du taux de lymphocytes péri-tumoral ainsi qu'une augmentation de l'infiltration des LT CD8⁺⁺.

Il se pourrait donc que ces médicaments de thérapie ciblée se synergisent avec les médicaments d'immunothérapie. Plusieurs associations ont fait l'objet de test.

7.4.2 IPILIMUMAB ET VEMURAFENIB

Une première étude de phase I a été stoppée prématurément du fait d'une trop grande toxicité de l'association. 4 patients sur 6 ont développé une toxicité de grade 3 au niveau du foie. Les doses étaient trop élevées (960 mg/kg de Vémurafenib et 4mg/kg d'Ipilimumab). Après une baisse des doses, une seconde étude a pu démontrer la sécurité de l'association.

L'association Ipilimumab et Vemurafenib a été testée dans une étude de phase II⁹⁶ évaluant des patients non traités avec mutation BRAF dans les mélanomes métastatiques. Dans un premier temps les patients recevaient Vemurafenib tous les jours pendant 6 semaines puis Ipilimumab toutes les trois semaines. Ensuite, les patients ayant connus une progression sous

Ipilimumab ont reçu leur traitement d'origine, à savoir Vémurafenib. L'étude a conclu à un profil d'effet indésirable normal. La balance bénéfique/risque doit être évaluée prochainement.

L'étude NCT02968303 ⁹⁷ est actuellement en cours. Son but est d'évaluer l'optimisation d'Ipilimumab et Nivolumab par une induction de traitement avec Vémurafenib ou Cobimétinib. Aucun résultat n'est actuellement disponible. Le but est d'obtenir des résultats rapides grâce aux anti-BRAF et MEK, puis des résultats sur le plus long terme grâce à l'immunothérapie.

7.4.3 PEMBROLIZUMAB ET THERAPIE CIBLEE

Pembrolizumab rentre dans plusieurs protocoles d'essais cliniques, sur plusieurs cancers, en association avec plusieurs molécules de thérapie ciblée.

En ce qui concerne les mélanomes, l'étude de phase I (NCT02818023) est actuellement en cours. Son but est de rechercher une dose thérapeutique efficace de Pembrolizumab associé à Vémurafenib. Une étude de phase I/II (NCT02130466) évalue la sécurité et l'efficacité de Pembrolizumab en combinaison à Tramétinib et Dabrafénib chez les patients atteints de mélanomes avancés. Aucun résultat n'est actuellement disponible.

7.4.4 DURVALUMAB ET THERAPIE CIBLEE

Une première étude de phase I (NCT02027961) a été menée avec Durvalumab associé à Dabrafénib avec ou sans Tramétinib. Les résultats préliminaires montrent un profil de toxicité acceptable et des résultats encourageants chez des patients BRAF muté ou non.

7.4.5 IPILIMUMAB ASSOCIE A BEVACIZUMAB

Une étude de phase I intégrant des patients atteints de mélanome métastatique évalue l'action d'Ipilimumab associé à Avastin, un anti-VEGF ⁹⁸. Les patients atteints de mélanome métastatique sont traités avec Ipilimumab et Avastin. Sur les 46 patients traités, 8 ont connu une réponse partielle et le mélanome s'est stabilisé pour 22 d'entre eux. La survie moyenne était de 25,1 mois. Cette étude sert de bases pour d'éventuels futurs essais.

7.4.6 THERAPIE CIBLEE (ANTI-BRAF + ANTI-MEK) SUIVI D'UNE IMMUNOTHERAPIE

L'étude de phase III de grande ampleur NCT02224781, démarrée en août 2014, évalue l'association d'une immunothérapie post-thérapie ciblée. Son but est de vérifier l'efficacité d'un traitement par Ipilimumab et Nivolumab suivi par Dabrafénib et Tramétinib. Ils sont comparés à un groupe traité initialement par Dabrafénib et Tramétinib puis par Ipilimumab et

Nivolumab. Tous les patients ont des mélanomes avancés avec mutation BRAF V600. Aucun résultat n'est encore connu.

7.4.7 ATEZOLIZUMAB ET THERAPIE CIBLEE

Deux études de phase Ib ont permis de montrer une augmentation du taux de réponse objective et une survie sans progression après un long suivi. La première s'est penchée sur l'association Atezolizumab et Cobimetinib⁹⁹ et la seconde sur l'association Atezolizumab, Cobimetinib et Vémurafenib¹⁰⁰.

Pour la première association, un anti-PD-L1 (Taux de réponse objective : 33% et taux de survie sans progression de 5.5 mois lorsqu'il est utilisé seul) et un MEK inhibiteurs ont été utilisés chez 22 patients. Tous ont connu des effets indésirables (diarrhée et rash pour les plus communs), dont 13% ont souffert d'effets indésirables sérieux. Un taux de réponse objective a été observé chez 45 % des patients et le taux de survie sans progression était de 12 mois. La mutation BRAF n'a pas eu d'incidence sur la réussite du traitement.

Pour la deuxième association, un anti-PD-L1 a été associé à un MEK inhibiteur et un BRAF inhibiteur. Trente quatre patients ont pris part au test, tous ont subi des effets indésirables dont 45% de grade 3 ou 4. Vingt neuf patients ont répondu au traitement par le biais des critères RECIST, dont 29 répondent toujours à la fin de l'étude.

Ces résultats ont permis un passage en phase III pour les deux associations. Il faudra attendre encore quelques années pour voir ces associations parmi les traitements classiques des mélanomes métastatiques. Néanmoins ils font partie des associations à fort potentiel pour la suite.

7.4.8 LES TRIPLES ASSOCIATIONS THERAPIE CIBLEE/IMMUNOTHERAPIE

Il est maintenant devenu commun d'associer un inhibiteur BRAF avec un inhibiteur MEK dans les mélanomes. Cette association va induire plusieurs effets, en particulier une augmentation de l'infiltration des LT CD8+ dans la tumeur, une diminution de l'expression des cytokines immunosuppressives (IL-6 et IL-8) et une augmentation de l'expression de PD-1 et PD-L1. On observe pendant le traitement un nombre accru de TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) et du taux de lymphocytes autour de la tumeur, pour provoquer une diminution de la tumeur, et une diminution de l'activité métabolique des lésions.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Les études pré-cliniques ont montré que l'association Tramétinib et anti-PD-1 augmente les LT (CD4+ ET les CD8+) dans les tumeurs. L'étude NCT01767454 de phase 1 vise à confirmer ce résultat.

En figure 33 on peut voir que l'association d'une molécule inhibitrice des checkpoint avec les molécules de thérapie ciblée a un fort impact sur la taille de la tumeur.

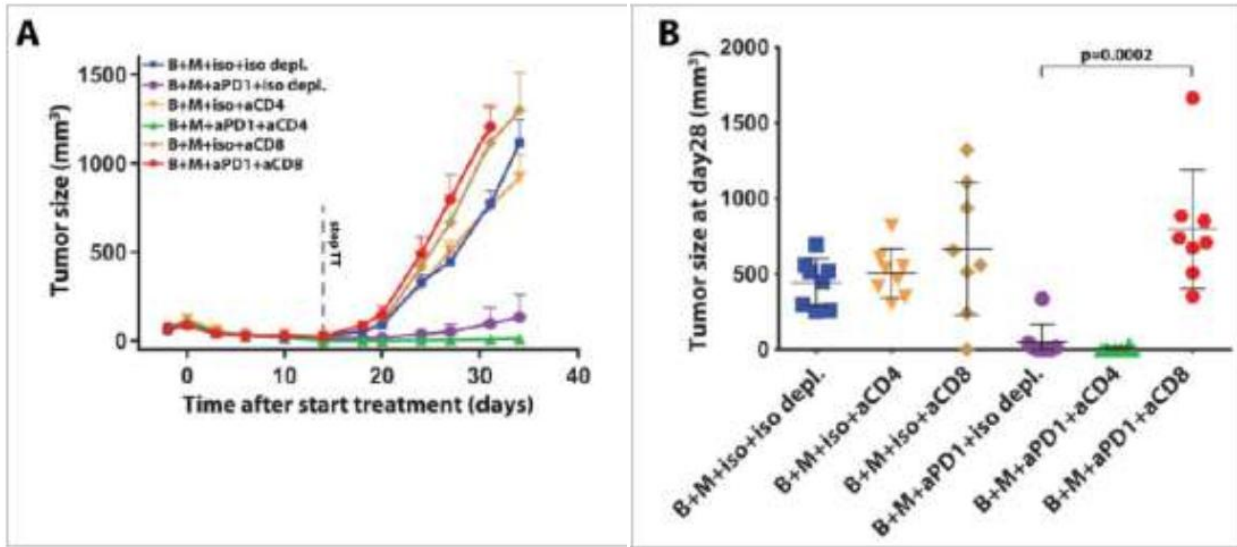


Figure 32 : Impact des thérapies sur la taille de la tumeur¹⁰¹

Cette efficacité est montrée aussi avec l'association MEKi et anti-PD-L1 sur la figure 34. Une synergie se crée, la tumeur murine est la mieux contrôlée avec cette association. Des réponses complètes et durables sont observées chez la souris.

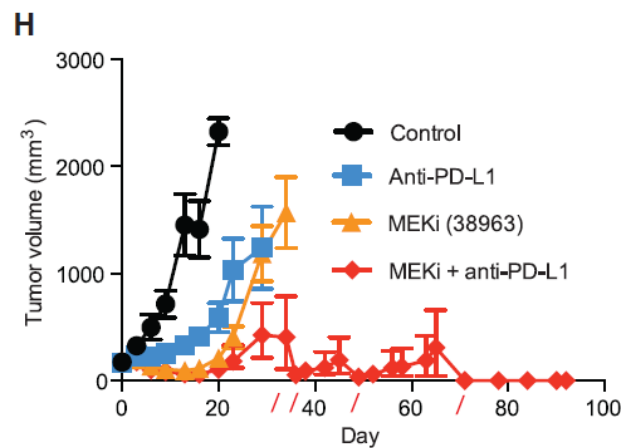


Figure 33 : Impact d'une association MEKi/Anti-PD-L1 sur la taille de la tumeur¹⁰²

Sur d'autres résultats (figure 35), toujours *in vivo*, on voit que la triple association donne d'excellents résultats sur la taille de la tumeur.

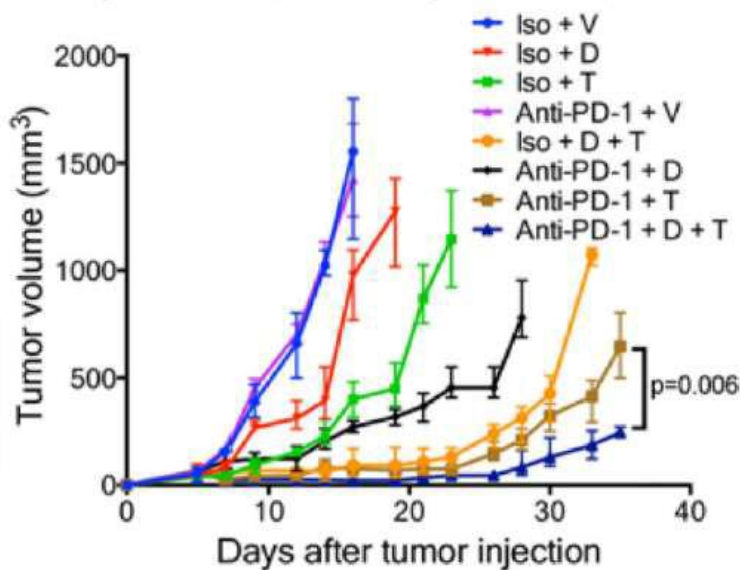


Figure 34 : Impact d'associations sur la taille tumorale¹⁰³

Les BRAF inhibiteurs vont bloquer l'addiction oncogénique de la cellule, et éviter une croissance trop importante de celles-ci.

Les MEK inhibiteurs vont éviter la survenue de résistance aux BRAF inhibiteurs et stimuler l'infiltration des lymphocytes CD8⁺⁺. Par la même occasion, ils vont supprimer la stimulation de la voie MAPK des cellules normales induite par les BRAF inhibiteurs, qui va stimuler l'immunité des cellules T avec une répression de PD-1 et induire une toxicité auto-immune. Ils vont aussi être chargés de supprimer le relargage de suppresseurs immunitaires et prévenir l'épuisement immunologique

Enfin, dans cette association le rôle de l'immuno-oncologie est d'augmenter la présentation des antigènes tumoraux aux cellules immunitaires et d'améliorer les fonctions lymphocytaires.

Plusieurs études sont actuellement en cours dans le traitement du mélanome afin de valider l'utilisation d'une triple association chez l'homme :

- Keynote 022 : Pembrolizumab + Tramétinib + Dabrafenib
- NCT02910700 : Nivolumab + Dabrafenib et ou Trametinib
- NCT01940809 : Ipilimumab avec ou sans Dabrafenib, Trametinib et ou Nivolumab
- NCT02357732 : Anti-PD-1 avec Dabrafenib avec ou sans Trametinib

- NCT02027961 : Durvalumab + Dabrafenib + Trametinib

7.5 ANTI-CTLA-4 ASSOCIE A UNE THERAPIE PAR CYTOKINE

Les cytokines, molécules de dialogue inter cellulaire, ont été testées en association avec Ipilimumab dans une étude de 2014 de phase 2¹⁰⁴. Le but était de connaître si GM-CSF¹³ (Sagramostim) améliore l'effet bloquant de CTLA-4.

Cette étude a pu montrer une augmentation de la survie quand les deux molécules sont prises ensembles, et surtout un nombre plus faible d'effets indésirables avec les deux molécules (45% contre 58%)

La combinaison des Interférons et de pembrolizumab est entrain d'être évaluée dans deux études cliniques. Les résultats préliminaires de l'étude de phase I montre que la combinaison est tolérée par l'organisme et qu'une activité clinique a été observée chez 6 patients sur 12.

Une autre étude¹⁰⁵ se déroule pour évaluer la combinaison de Nivolumab + Ipilimumab avec ou sans GM-CSF. Les résultats ne nous sont pas encore parvenus.

7.6 ANTI-PD-1/PD-L1 ASSOCIE AUX NOUVEAUX AGENTS IMMUNITAIRES

Talimogène laherparepvec (T-VEC) est un virus modifié oncolytique de la famille des *herpes simplex* virus. Il exprime GM-CSF et peut ainsi être injecté directement dans la tumeur pour générer une réponse immunitaire antitumorale.

Une étude de phase III¹⁰⁶ l'a comparé à GM-CSF seul chez des patients atteints de mélanomes non résecables. La réponse durable était significativement supérieure avec T-VEC (16,3% contre 2,1%), tout comme la survie globale (23,3 mois contre 18,9 mois). Les effets indésirables quant à eux étaient de la fatigue, des frissons et une hyperthermie.

T-VEC est la première immunothérapie oncolytique à montrer des bénéfices contre les mélanomes dans une étude de phase III en étant qui plus est bien tolérée. Cette étude est tout de même à prendre avec précaution étant donné la comparaison avec une molécule n'ayant pas obtenu son AMM (GM-CSF en ATU).

La combinaison de T-VEC avec Ipilimumab est en cours d'évaluation dans une étude de phase Ib/II chez des patients atteints de mélanome métastatiques ayant au moins une lésion.¹⁰⁷ Les premiers résultats montrent qu'aucune dose limite n'a été découverte sur les 19

¹³ Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor : un facteur de croissance

patients traités et un taux de réponse de 41%. 26.3% des patients ont subits des effets indésirables de grade 3/4. Le taux de survie sans progression à 18 mois a été de 50%. Pour la même durée, le taux de survie était de 67%. Ces résultats montrent un profil de sécurité intéressant, mais surtout une efficacité supérieure de l'association de ces molécules contre chacune d'elle en monothérapie.

T-VEC a aussi été évalué en combinaison avec Pembrolizumab dans une étude de phase I/III¹⁰⁸ chez des patients atteints de mélanomes. Les premiers résultats montrent des bénéfices cliniques importants dans le mélanome (48% de réponse objective à ce jour, l'analyse n'est pas terminée). Des effets indésirables sont survenus chez tous les patients, avec 33% de grade III/IV. Une nouvelle étude de phase 3 comparant T-VEC + Pembrolizumab avec T VEC + placebo est en cours.

Une autre étude d'une association Ipilimumab et indoleamine 2,3-dioxygénase est en cours. Cette molécule est surreprésentée dans les mélanomes malins, mais n'a montré aucune activité en monothérapie. Elle converti le tryptophane en kynurenine qui mène à une suppression immunitaire. Cependant, sa combinaison avec Ipilimumab chez des patients atteints de mélanome est prometteuse. L'étude de phase I a montré une bonne tolérance des molécules et un ORR de 31%.

Plusieurs nouveaux agonistes et antagonistes des checkpoint du système immunitaire sont en développement, notamment des anticorps monoclonaux dirigés contre 4-1BB, OX40, CD27, et GITR sur les cellules T du microenvironnement tumoral. Parmi ces cibles, plusieurs sont planifiées pour des études de phase I ou II avec des inhibiteurs de PD-1 :

- Agonistes à 4-1BB avec pembrolizumab (NCT02179918),
- la protéine de fusion OX40 en combinaison avec Durvalumab (NCT02221960)
- l'agoniste à CD27 en combinaison avec Nivolumab (NCT02335918).

De plus, les études pré-cliniques ont montré que la co-inhibition de LAG-3 et PD-1 amène à une activation robuste du système immunitaire, une diminution de la tumeur ainsi qu'une diminution de la tolérance au soi¹⁰⁹.

D'autres checkpoint inhibiteurs ont été découverts et peuvent aussi être la cible d'immunothérapie. Deux d'entre eux en particulier pour lesquels des études sont en cours : T Cell Immunoglobulin Domain, Mucin Domain-3 (TIM3) et Lymphocyte Activating Gene 3 (LAG3). LAG3 a un rôle clé dans fonction des LT régulateurs. Bloquer TIM3 peut accélérer

le développement d'auto-immunité, des synergies avec PD-1 ont été montrées dans des études pré-cliniques.

Un anticorps monoclonal anti-LAG-3 est actuellement étudié en monothérapie en phase I (NCT02968109). Ce nouveau checkpoint du système immunitaire peut éventuellement prouver son efficacité en combinaison de Nivolumab ou Pembrolizumab, pour remplacer Ipilimumab source d'effet indésirable.

Quoiqu'il en soit, de nouveaux essais sont en cours élargissant une nouvelle fois l'éventail thérapeutique disponible pour le traitement de mélanomes métastatiques.

7.7 ANTI-PD-1 + RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est connue depuis longtemps pour être tumoricide, lorsqu'elle cible directement la tumeur. Elle génère des ionisations à l'origine de la radiolyse des molécules d'eau, libérant ainsi des radicaux libres et des lésions dans les molécules d'ADN.

La radiothérapie induit aussi une série d'action immunogène, résumée dans la figure ci-dessous.

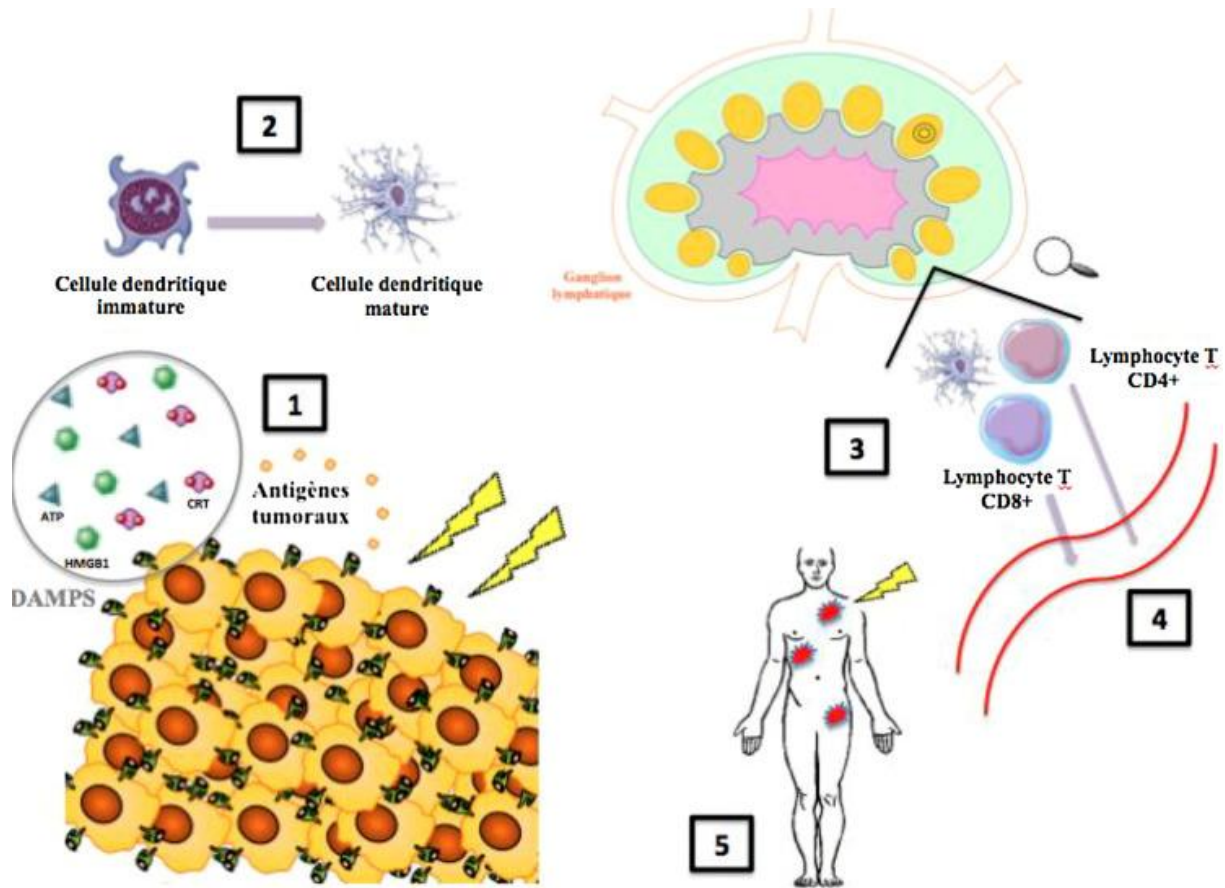


Figure 35 : Immunogénicité de l'irradiation¹¹⁰

1. L'irradiation induit la libération d'antigènes tumoraux ainsi qu'une mort immunogène des cellules tumorales, avec expression de signaux de danger (DAMPs) que sont la libération d'ATP, d'HMGB1 et la translocation de la calréticuline à la membrane plasmique. 2. Ces DAMPs génèrent l'attraction des cellules dendritiques, induisent leur maturation et leur permettent d'assurer leur rôle de présentation des antigènes tumoraux via le complexe majeur d'histocompatibilité. 3. Les cellules dendritiques migrent alors vers les ganglions lymphatiques où les LT CD4⁺ et CD8⁺ naifs reconnaissent les antigènes présentés par les cellules dendritiques via leur TCR. Un signal de costimulation doit être transmis par les cellules dendritiques via l'engagement de leurs marqueurs CD80 et CD86 sur le récepteur CD28 des lymphocytes, permettant l'activation et la prolifération des LT. 4. Les LT gagnent le site tumoral irradié, reconnaissent les antigènes tumoraux et exercent leur activité cytotoxique sur les cellules tumorales. 5. Ils peuvent également reconnaître des cellules tumorales porteuses de ces antigènes dans des sites non irradiés et générer un effet abscopal. DAMPs : damage-associated molecular patterns ; ATP : adénosine triphosphate ; HMGB1 : high-mobility group box 1 ; CD : cluster de différenciation ; TCR : T cell receptor.

La radiothérapie est actuellement utilisée pour traiter les métastases et les tumeurs, en fonction de leur emplacement. Mais plusieurs études confirment l'impact positif que peut avoir ce traitement en utilisation normale en plus de l'immunothérapie.

On sait que les récepteurs CTLA-4 et PD-1 génèrent des phénomènes opposés, ils inhibent les LT cytotoxique et augmente le nombre de LT régulateurs qui participent au développement tumoral. La radiothérapie va augmenter le rapport LT cytotoxiques/LT régulateurs. Plusieurs études ont montré l'impact positif d'associer un anti-CTLA-4 ou un anti-PD-1/PD-L1 à une radiothérapie.

Dans une étude datant de 2012¹¹¹ les patients sous Ipilimumab atteint de métastases au cerveau ont vu leur survie prolongée de 4 à 6 mois après une radiothérapie. L'étude de phase 1 (2017)¹¹² menée par Williams et al. avait pour but de déterminer la dose maximum tolérable d'Ipilimumab associé à une radiothérapie ou radiochirurgie. Une dose de 10mg/kg est sûr avec la radiochirurgie et de 3mg/kg avec la radiothérapie.

La radiothérapie seule a été comparée à la radiothérapie associée à Ipilimumab pour les patients atteints de métastases au cerveau dans une étude de 2015¹¹³. Les résultats de l'étude n'ont pas été probants et n'ont pas montré une augmentation de la survie avec Ipilimumab. L'ajout d'Ipilimumab semble ne pas être opportun dans ce cas.

En revanche un résultat contraire a été trouvé pour les anti-PD-1 dans une étude de 2016 analysant rétrospectivement les études sur Nivolumab. La survie semble se prolonger avec la prise de Nivolumab.

Les résultats montrent que la radiothérapie doit être utilisée au cas par cas, suivant la localisation et le nombre de métastases. Des études complémentaires doivent être apportées, mais quoiqu'il en soit, la radiothérapie reste une priorité dans le traitement des cancers lorsqu'elle est réalisable.

7.8 ANTI-PD-1 + ANTI-PD-L1

La première étude sur la combinaison des anti-PD-1 et anti-PD-L1 a été rapportée au congrès de l'ASCO en 2015¹¹⁴. L'anticorps Durvalumab était mieux supporté associé avec Dabrafenib ou avec Dabrafenib + Trametinib.

7.9 IMMUNOTHERAPIE ET AGENTS AMELIORANT LA REPONSE INNEE

Une étude de phase 1 a montré qu'un agoniste du toll-like receptor¹⁴ améliore l'activité des anti-CTLA-4 et anti-PD-1. Il a été administré à 17 patients en combinaison avec Tremelimumab dans une étude de phase 1¹¹⁵. Cependant, une forte toxicité y a été découverte.

7.10 CONCLUSION

Globalement, les associations permettent d'obtenir une forte efficacité sur le cancer, mais en contrepartie la toxicité y est beaucoup plus élevée. Pour l'instant, seule l'association Ipilimumab et Nivolumab dispose d'une AMM.

¹⁴ Le TLR est une macromolécule située sur les macrophages et reconnaît les motifs moléculaires étrangers.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux médecins, mais il est difficile de sélectionner les patients susceptibles de tirer bénéfice de telle ou telle thérapie. L'arbre décisionnel (figure 4) ne mentionne pas toutes les molécules disposant d'une AMM en monothérapie et en association. Avec le grand nombre d'associations en phase de test qui pourrait venir élargir le nombre de thérapies disponibles contre les mélanomes dans les prochaines années, il y a une nécessité d'utiliser des indices pour utiliser les molécules à bon escient.

Selon ce même arbre décisionnel, la mutation BRAF est un premier élément pour orienter la thérapie, même si des discussions sont en cours pour remettre en cause et utiliser Nivolumab en première ligne peu importe le statut de la mutation.

En parallèle de ces recherches, de nombreux chercheurs se penchent sur la recherche de biomarqueurs pour orienter les médecins dans leur choix de l'option thérapeutique.

Quoiqu'il en soit, il est indispensable d'augmenter les connaissances vis-à-vis de la biologie du mélanome. Les différentes options thérapeutiques peuvent être choisies dans les meilleures conditions.

8 LES MARQUEURS DE SUIVI

Les traitements d'onco-immunologie ont montré leur supériorité par rapport à l'ancien traitement de référence, la chimiothérapie. Cependant, ils ne sont pas efficaces dans environ 70% des cas. Etant donné leurs coûts élevés ainsi que les nombreux effets indésirables qu'ils provoquent, les recherches se portent sur les biomarqueurs prédictifs de réponses et/ou de résistance.

Selon l'ANSM, un biomarqueur est une caractéristique mesurable, indicatrice de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. Il en existe différents types présents dans le sang ou directement dans le microenvironnement tumoral. Nous nous attacherons ici à faire un point sur les différentes avancées à ce niveau.

Ces biomarqueurs peuvent aider dans le choix du traitement, dans le cas où celui-ci est présent avant le traitement. Ils peuvent aussi être utilisés pour vérifier l'activité de la molécule afin de réévaluer la dose du médicament, voire la supprimer.

Nous les développerons en fonction du type de thérapie souhaitée. On retrouve ainsi les marqueurs utiles au traitement de CTLA-4, PD-1, PD-L1 et aux combinaisons. Ensuite, quelques biomarqueurs intéressants seront listés, sur lesquels les recherches se poursuivent.

Les anti-CTLA-4 ont fait l'objet de nombreuses études, étant donné qu'ils sont les plus anciens. Les données sont donc plus nombreuses. Malheureusement, il est très difficile de prédire l'activité d'Ipilimumab³³. D'abord parce que CTLA-4 s'exprime à très bas niveau, mais aussi parce que B7 s'exprime sur un nombre important de cellules. Des études rétrospectives ont tout de même mis en avant quelques marqueurs intéressants, comme la concentration en lymphocytes, la surpopulation du co-stimulateurs d'activation des LT (ICOS) et le développement d'un antigène de tumeur nommé NY-ESO-1.

Au contraire, les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ont pu faire l'objet d'une évaluation directe de l'influence de la présence ou absence de leurs ligands³³. Il a pu être défini qu'une sur-régulation de PD-1 sur les LT ou PD-L1 sur les cellules tumorales ou immunitaires infiltrant la tumeur peuvent être de bons biomarqueurs. Les premières études ont montré que les tumeurs exprimant PD-L1 ont un meilleur taux de réponse aux anti-PD-1, *a contrario* on voit aussi qu'un faible taux de PD-L1 ou des tumeurs négatives à PD-L1 répondent aux traitements.

L'exemple le plus probant concerne l'association anti-CTLA-4 (Ipilimumab dans l'étude) et anti-PD-1 (Nivolumab dans l'étude). La réponse chez les patients positifs à PD-L1 est similaire dès que Nivolumab intervenait dans le traitement, qu'il soit pris seul ou en association. En revanche un faible taux de PD-L1 a mené certaines fois à des échecs thérapeutiques. Il peut donc être pertinent dans ce cas d'orienter le type de traitement en fonction de la découverte ou pas du biomarqueur et, lorsque le patient se retrouve PD-L1 négatif, prescrire la combinaison.

Il est important de noter qu'il est difficile d'établir un consensus sur les biomarqueurs. D'abord parce que certaines études viennent contredire d'autres, mais aussi parce que plus de 90 % des biomarqueurs identifiés en recherche clinique ne sont pas retrouvés en pratique clinique. En immunocancérologie, les biomarqueurs potentiels n'échappent pas à ce constat.

8.1 BIOMARQUEURS ASSOCIES AUX THERAPIES ANTI-CTLA-4

Activation lymphocytaire

Plusieurs études confirment qu'une **augmentation des lymphocytes (LT et LB)** en cours de traitement est signe d'une bonne réponse au traitement.

Une étude de phase II (CA184004) s'est focalisée sur les facteurs prédictifs à Ipilimumab. Il en découle que l'augmentation du taux de LT à la semaine 2 et l'infiltration de la tumeur par les LT à la semaine 4 ont été déterminées comme facteurs prédictifs positifs. On vérifie en fait par ce biais qu'Ipilimumab assure bien son rôle d'augmenter en nombre les LT. Une augmentation des éosinophiles a aussi été corrélée à une meilleure réponse d'Ipilimumab, mais leur rôle reste à préciser.

Deux études viennent confirmer l'aspect bénéfique d'une augmentation de LT. En 2010, une étude ¹¹⁶ montre que les patients avec un nombre plus important de LT ($\geq 1000 \mu\text{L}$) à la semaine 7 ont un taux de bénéfice clinique plus important que ceux ayant un taux plus faible ($< 1000\mu\text{L}$). En 2013, une seconde étude ¹¹⁷ montre que la présence de protéine CRP et l'augmentation des LT en semaine 6 sont corrélés avec une augmentation de la survie.

La **forte densité de TILs** (Tumor Infiltrating Lymphocytes) constitue un facteur positif pour les traitement par CTLA-4 ^{118 119}. Il s'agit ici de vérifier que les LT en plus grand nombre sous l'effet d'Ipilimumab jouent bien leur rôle cytotoxique. Une étude ¹²⁰ va plus loin en montrant que les T auxiliaires (TH2, TH17 ou Treg) ne sont pas impactés par le traitement, et

que par conséquent, c'est la diminution de densité de Treg qui fait le bénéfice du traitement. A l'inverse, le niveau d'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire cytotoxique était un marqueur prédictif d'une bonne réponse aux anti-CTLA-4.

L'augmentation du nombre de LT de la tumeur et la forte densité de TILs sont deux marqueurs identifiés et validés. Mais ils consistent à vérifier directement les LT par des techniques coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. Pour éviter cela, des biomarqueurs du sang ont été validés dont le but est de n'utiliser qu'une simple prise de sang et des techniques simples pour leurs recherches.

L'expression de **FoxP3** avant traitement, marqueurs des lymphocytes régulateurs, et la présence de l'enzyme immunorégulatrice **indolamine 2,3 dioxygénase** ont été déterminés comme facteurs prédictifs positifs^{121 119}. Ces résultats sont contradictoires avec les études précédentes, montrant qu'un faible taux de LTreg est associé à une meilleure survie¹²².

Mise à part les facteurs positifs de prolifération il a été montré que des valeurs élevées du **récepteur soluble à l'IL-2** en pré-thérapeutique et l'absence d'induction de LT CD4+ exprimant ICOS¹⁵ seraient associées à une absence de réponse clinique à l'Ipilimumab chez des patients atteints de mélanome¹²³. L'interleukine 2 est une cytokine indispensable à la maturation et la prolifération des LT, elle est impliquée dans l'activité antitumorale induite par les anti-CTLA-4. Une autre étude montre que la tolérance des LT CD8++ vis-à-vis de la tumeur peut être prévenue par les LT CD4+, qui eux-mêmes sont dépendant de l'Interleukine 2¹²⁴. On en déduit qu'un dosage ou une administration **d'Interleukine 2** peut aider dans le fonctionnement du médicament.

Du fait d'un accroissement de la population des LT, Ipilimumab est associé à une **diminution des facteurs d'inhibition** (comme CCR7 ou CD25), une **augmentation des facteurs de prolifération** (Ki67 et ICOS sur les CD4 et CD8+).

Ainsi, une forte proportion de CD25 est un facteur négatif de survie. C'est ce qu'a montré l'étude de Wenshi W.¹²⁵. Au bout de 6 mois de traitement une diminution des facteurs de croissance (Ki67 en particulier) ainsi qu'une augmentation des facteurs d'inhibition sont fortement associés à des risques de rechute. A l'induction du traitement, une faible quantité de marqueurs Ki67+¹⁶, EOMES sur les LT CD8+ est associée à une forte proportion de rechute,

¹⁵ Biomarqueur dynamique pharmacodynamique d'activité des anti-CTLA-4.

¹⁶ Marqueur de prolifération. Il est déjà utilisé dans le cancer du sein afin de prévoir la sensibilité d'une tumeur aux facteurs cytotoxiques.

tandis qu'une faible proportion de ce marqueur sur les LT CD4 est associé à un fort taux d'effet indésirable ¹²⁵.

A l'inverse, l'augmentation des facteurs de prolifération (comme Ki67 ou bien ICOS) est corrélée à une augmentation de la survie. Une augmentation des LT CD4 ICOS+ a eu un impact positif sur la survie après traitement par CTLA-4 chez 12 patients ¹²⁶.

NY-ESO-1

Le gène **NY-ESO-1** n'est pas exprimé dans les tissus sains de la personne adulte, mise à part dans les cellules testiculaires. Il a été montré que ce gène s'exprime dans plusieurs cancers, y compris le mélanome. Environ 30% des patients atteints de mélanome métastatique expriment ce gène.

La présence avant traitement d'anticorps anti-NY-ESO-1 est associée à une meilleure survie des patients traités par Ipilimumab ¹²⁷.

Sur une cohorte de 144 patients ¹²⁸, 22 étaient positifs à l'antigène au début de l'étude puis 31 l'ont été au cours du traitement. Tous ces patients ont eu une plus grande probabilité d'obtenir des effets bénéfiques d'Ipilimumab, et encore plus lorsque des LT spécifiques de cet antigène sont associés.

Il peut être opportun d'évaluer la charge tumorale ou les marqueurs d'inflammation en pré traitement. La LDH (Lactate DesHydrogénase) est considérée comme un reflet de la masse tumorale. Un taux élevé pendant le traitement est associé à un impact péjoratif. La Protéine C Réactive (CRP), molécule bien connue de l'inflammation, est considérée comme un marqueur de l'inflammation. Une diminution de celle-ci est associée à une bonne réponse d'Ipilimumab ¹²². L'expression de PD-L1 n'est pas corrélée à une réponse clinique en cas d'administration d'anti-CTLA-4 seul ou associé ¹²⁹.

En 2016, 209 patients atteints de mélanome avancé sont rentrés dans une étude ¹³⁰ de grande ampleur étudiant les biomarqueurs. Il en ressort qu'un faible taux de LDH en début de traitement, un nombre élevé de monocytes et d'éosinophiles, un pourcentage élevé de lymphocytes et un fort taux de LTreg (exprimant FoxP3 et CD25) en début de traitement sont significativement associés à une survie plus élevée. Entre les patients possédant le meilleur profil de biomarqueur et ceux possédant le pire, 30% de taux de réponse pour l'un et 3% pour l'autre à Ipilimumab.

Il ressort de toutes ces études qu'il peut être pertinent de vérifier les facteurs associés à la charge tumorale et à l'inflammation (LDH et CRP) en début de traitement, comme le pourcentage de LT régulateurs. On peut aussi se pencher sur les biomarqueurs associés à l'activation lymphocytaire (nombre de Treg, T cytotoxiques et facteurs associés). Le polymorphisme des gènes est aussi un excellent biomarqueur, confirmé dans plusieurs études.

Après traitement, on peut vérifier l'activité d'Ipilimumab par l'augmentation du nombre de lymphocytes totaux et le nombre de TILs, ainsi que les facteurs d'activation lymphocytaire comme NY-ESO-1.

8.2 BIOMARQUEURS ASSOCIES AUX THERAPIES ANTI-PD-1/PD-1

Beaucoup d'études se sont focalisées sur l'influence du statut PD-L1 avant et pendant le traitement. Toute la difficulté vient du fait que ce récepteur est induit sur les cellules immunitaires sous l'influence de facteurs inflammatoires, comme les cytokines, mais il est aussi produit par les cellules tumorales. Les facteurs qui affectent le cycle cellulaire, comme PI3K ou mTor sont eux aussi impliqués dans l'induction de PD-L1 qui eux-mêmes entrent en jeu dans la genèse des cancers.

PD-L1 est donc relié aux cancers mais aussi aux cellules normales du système immunitaire. Ainsi, lorsque l'on comprendra comment l'expression de PD-L1 est contrôlée, on pourra développer des moyens de prédiction de la thérapie par anti-PD-1¹³¹. Par contre, tout comme pour les anti-CTLA-4, un fort taux de mutation est le reflet d'un taux de réponse important pour les anti-PD-1.

Il a aussi été montré qu'un fort taux de globules blancs dans le sang est corrélé à la survenue d'effets indésirables de grade 3/4¹³².

8.2.1 INFLUENCE DE PD-L1 SUR LES ANTI-PD-1

PD-L1 fait l'objet de plusieurs études pour définir son rôle dans les traitements. Dans certaines études PD-L1 intervient comme un facteur prédictif positif des traitements anti-PD-1 (Pembrolizumab a obtenu son AMM dans le traitement du cancer du poumon chez les patients PD-L1 positifs). Mais dans d'autres études, des bénéfices cliniques étaient obtenus pour des patients PD-L1 négatifs. La corrélation PD-L1/réponse ne permet pas à ce jour de définir clairement les patients répondeurs ou non.

L'étude de Taube JM et al.¹³³ montre qu'une tumeur positive à PD-L1 est associée à un grand nombre de TILs T4+ et T8+. Cependant l'inverse n'est pas vrai : un grand nombre de TILs n'est pas forcément associé à une expression de PD-L1. Un deuxième point important montré par cette étude est la corrélation entre un grand nombre de PD-1 sur les LT avec l'expression de PD-L1 par la tumeur et les cellules immunitaires infiltrantes.

Dans une étude parue en 2016¹³⁴, Festino L et al. confirment que l'expression de PD-L1 apparaît comme essentielle dans l'activité thérapeutique. Certaines études ont conclu quant à l'augmentation de l'efficacité du traitement si PD-L1 est exprimé, comme le montre l'étude de Carbognin L. et al.¹³⁵ : sur 1475 patients identifiés de 20 études différentes, le taux de réponse objective était de 34.1% pour les patients PD-L1 positifs contre 19,9% dans le groupe PD-L1 négatif.

Malgré tout, de nouvelles observations mènent à se questionner sur l'utilisation de PD-L1 comme biomarqueur, notamment depuis que des patients PD-L1 négatifs ont connu des bénéfices avec le traitement.

PD-L1 n'est pas le seul facteur prédictif des traitements anti-PD-1. En effet, une étude¹³⁶ rapporte que chez les patients traités par Pembrolizumab, le marqueur le plus prédictif de la réponse est la densité de LT CD8++ (et non pas PD-L1, qui reste tout de même prédictif). Le fait qu'il existe avant traitement des CD8++ localisés sur la tumeur est associé avec l'expression de PD-L1. Les sujets les plus répondeurs au traitement voient leur concentration en CD8+ augmenter, tandis que les sujets non répondeurs ont une concentration faible en CD8++.

Certains patients avec une tumeur PD-L1 négative répondent au traitement. Il semble alors difficile de sélectionner les patients uniquement en fonction du statut PD-L1, au risque d'exclure des patients qui pourraient avoir un bénéfice au traitement. PD-L1 intra-tumoral reste tout de même un bon facteur pour prédire la réponse, mais il doit être complété avec d'autres, comme la composition et le nombre de cellules inflammatoires dans le microenvironnement, ou le nombre de TILs au niveau de la tumeur.

Récemment, une méta-analyse¹³⁷ confirme l'aspect positif de PD-L1. Une expression de PD-L2 seul ou associé à PD-L1 est associée à une augmentation de la survie globale dans les mélanomes. La densité importante de ligand se trouve généralement dans une zone de forte inflammation ou il se trouve une forte densité de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs).

Ainsi, l'existence d'une réponse immune naturelle T CD8+ au site tumoral semble être un pré requis nécessaire à la mise en place d'une réponse aux anti-PD-1/PD-L1. La présence conjointe d'une expression tumorale de PD-L1 dans un environnement riche en Interféron gamma (IFN γ) pourrait constituer le terrain le plus favorable pour ces immunothérapies.

Mais à ce jour on se heurte à une absence de consensus sur la technique de détermination du statut PD-L1.

8.2.2 *NECESSITE DE STANDARDISER LES TESTS*

Les tests de détermination du statut PD-L1 positif peuvent être différents d'une étude à l'autre.

A titre d'exemple, dans l'essai pour Pembrolizumab, les patients positifs à PD-L1 l'étaient lorsque plus de 1% des tumeurs étaient positives à 22C3 (région de PD-L1) (plus de 80% des tumeurs). Alors que pour l'essai de Nivolumab, les patients étaient positifs à PD-L1 lorsqu'au moins 5% étaient positif à 28 régions de PD-L1 (24 à 50% des tumeurs étaient positives).

Ainsi, un patient positif à PD-L1 dans une étude n'est pas égal à un patient positif à PD-L1 dans une autre, ce qui en fait une difficulté supplémentaire pour comparer les études. Une standardisation des tests de dosage de PD-L1, ainsi qu'une détermination d'un seuil de positivité est nécessaire. Un groupe de travail de l'Institut National du Cancer (INCA) a pour mission d'harmoniser les tests et les seuils de positivité des patients PD-L1.

Actuellement, il n'est requis aucun test pour un traitement par anti-PD-1 ou PD-L1 dans le traitement du mélanome.

8.3 BIOMARQUEURS DE LA COMBINAISON ANTI-CTLA-4 / ANTI-PD-1

8.3.1 *PD-L1*

Dans les études sur la combinaison Nivolumab + Ipilimumab, aucune différence dans la survie sans progression n'a été observée entre la prise simultanée des deux médicaments ou Nivolumab seul lorsque la tumeur exprimait PD-L1. Par contre, lorsque la tumeur n'exprime pas PD-L1, la survie sans progression était supérieure chez les patients traités par l'association. Dans ce cas l'expression de PD-L1 pourrait définir le choix du traitement. Les tumeurs n'exprimant pas PD-L1 nécessiteraient la combinaison, tandis que les tumeurs positives à PD-L1 pourraient se passer de la combinaison et ainsi éviter les effets indésirables aux patients.

8.3.2 CD137 SUR LES CD8++ CIRCULANTS

Dans une large étude définissant les différents facteurs de prédiction de réponse aux anti-PD-1 et anti-CTLA-4¹³⁷, CD137 sur les CD8++ circulants a été défini comme facteur positif de réponse dans la combinaison CTLA-4/PD-L1. Cette découverte n'est pas valable pour l'utilisation de Nivolumab seul. De plus, ce facteur est repéré *ex vivo* sur les ganglions lymphatiques métastatiques retirés. Ils représentent une méthode d'identification des biomarqueurs de prédiction.

8.4 MICROBIOTE

Le sujet du microbiote intestinal est aujourd'hui à la mode dans beaucoup de domaines. On sait qu'il a un impact important sur la réponse immunitaire, mais qu'en est-il de son impact sur la réponse aux médicaments d'immuno-oncologie ?

Une étude a prouvé l'inefficacité d'Ipilimumab chez des souris GF (Germ-free)¹³⁸ qui cause une diminution de l'activation des LT CD4+ effecteurs et des TIL. Des résultats similaires ont été trouvés avec l'administration de Nivolumab.

L'étude de souris de même lignée mais provenant de deux laboratoires différents (Jackson Laboratory [JAX] et Taconis Farms [TAC]) ayant un microbiote différent a montré que les souris TAC répondaient moins bien au traitement, à cause d'une réponse T effectrice diminuée¹³⁹.

Ces travaux montrent que l'activité des médicaments d'immuno-oncologie pourrait être dictée par le microbiote intestinal et ouvre des perspectives intéressantes pour la suite, notamment sur la greffe de colon anticancéreuse.

8.5 CHARGE MUTATIONNELLE DE LA TUMEUR

La charge mutationnelle de la tumeur, ou TMB (Tumor Mutational Burden), est le nombre total de mutations par zone du génome. Une tumeur possédant un nombre important de TMB possède un nombre de néoantigène supérieur à la normale et est donc plus susceptible de répondre au traitement¹⁴⁰. Les techniques de séquençage à haut débit ont permis d'identifier de très nombreuses mutations au sein de certaines tumeurs, dont le mélanome. Certaines mutations peuvent générer des épitopes reconnus par les LT.

Cette TMB peut s'évaluer par biopsie d'un fragment tumoral, mais elle possède le gros avantage de se repérer via l'ADN tumoral circulant dans le sang. Il est déjà validé que les

petits fragments de 60 à 200 paires de bases circulantes peuvent être utilisées pour repérer la présence de cancer¹⁴¹. Via une simple prise de sang on pourrait aussi envisager d'en évaluer la charge mutationnelle.

Des données totalement contradictoires sur le **polymorphisme** des gènes ont été apportées. L'étude datant de 2011 de Hamid O. et al.¹¹⁹ conclue que la diversité des gènes n'a aucun impact sur Ipilimumab, tandis que plusieurs études concluent à un effet bénéfique du polymorphisme des gènes sur Ipilimumab. 110 patients atteints de mélanome traités par Ipilimumab ont été analysés¹⁴², pour conclure à un bénéfice d'Ipilimumab lorsque les mutations et les néoantigènes sont présents en début de traitement.

Récemment, Goodman et al. ont analysé le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale de 151 patients traités par immunothérapie¹⁴³. Lorsque les patients ont une charge mutationnelle élevée (>20 mutations/Megabase (Mb)), le taux de réponse est de 58% contre 20% lorsque ce taux est faible ou intermédiaire. La survie sans progression est de 12.8 dans le premier contre 3.3 dans le second et la survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe avec un grand nombre de mutation contre 16.3 mois pour les autres. Ces résultats sont vrais pour les anti-PD-1 ou anti-PD-L1, en revanche la combinaison CTLA-4/PD-1 ou PD-L1 donne des résultats indépendants de la charge mutationnelle. Ces données sont sans appels, une charge mutationnelle élevée prédit une bonne réponse aux anti-PD-1/PD-L1.

Dans les mois ou années qui suivent, les TMB pourraient probablement devenir des biomarqueurs dans la réponse aux traitements d'immunothérapie.

8.6 CONCLUSION

À ce jour, le biomarqueur universel n'a pas encore été identifié, mais il semble qu'il se trouvera dans le compartiment tumoral, et que les combinaisons de biomarqueurs pourraient être intéressantes.

9 L'IMMUNOTHERAPIE COMME TRAITEMENT ADJUVANT

9.1 LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Selon l'INCA, un traitement adjuvant complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases. Il s'agit en fait d'un traitement de sécurité, qui peut prendre la forme d'une chirurgie, une chimiothérapie, une hormonothérapie ou bien une immunothérapie. A l'inverse, un traitement néo-adjuvant est donné avant tout autre traitement pour diminuer la taille de la tumeur ou faciliter l'accès à la zone d'activité par le médicament principal.

Pour le mélanome, les traitements d'immunothérapie ont montré une grande efficacité et une toxicité relativement faible. Ils font des candidats parfaits pour cette tâche. Des études ont été réalisées ou sont en cours de réalisation pour chacun d'eux afin d'évaluer leur efficacité dans ce rôle.

Actuellement, en Europe et aux Etats Unis, seul l'INF alpha 2b est autorisé comme traitement adjuvant des mélanomes de classe III. Seulement, aucune dose ou durée de traitement n'a été validée et il y a, dans tous les cas, un impact très faible sur la survie selon une méta analyse¹⁴⁴.

9.2 IPILIMUMAB

Comme à son habitude, Ipilimumab est la molécule cible du plus grand nombre d'études.

Deux études de phase III sont en cours pour comparer Ipilimumab comme traitement adjuvant à un placebo (EORTC18071) et au traitement adjuvant actuel des mélanomes, à savoir Interféron alpha 2b à haute dose (ECOG1609).

L'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a mené une étude sur des patients atteints de mélanome de stade III en « résection » qui n'ont pas reçu de traitement systémique pour le mélanome^{145 146}. Ils ont reçu soit Ipilimumab 10mg/kg soit un placebo toutes les 3 semaines (4 doses en tout), puis tous les 3 mois pendant 3 ans.

La survie à 5 ans était de 65,4% dans le groupe Ipilimumab, contre 54,4% dans le groupe contrôle. Tous les indicateurs (survie sans récurrence, sans métastase ...) étaient meilleurs dans le groupe Ipilimumab. Par contre, la dose de 10mg/kg peut entraîner de graves effets indésirables. 98,7% (465/471) des patients ont connu un effet indésirable avec Ipilimumab.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

255 patients ont subi des effets indésirables de grades 3 ou 4. 91.1% (432/474) des patients ont connu un effet indésirable avec placebo, mais seulement 2% de grade 3 ou 4. Globalement les mêmes effets indésirables sont retrouvés dans les études pour traitement avec Ipilimumab.

Les patients avec des résurgences microscopiques dans les ganglions lymphatiques ou des lésions primaires ulcérées montrent un bénéfice plus important.

En conclusion de l'étude, il est montré un risque de décès inférieur de 28% avec Ipilimumab et 24% avec le placebo. Les trois points d'évaluation de l'étude (survie sans récurrence, survie sans métastase et survie globale) sont de 10% supérieurs avec Ipilimumab qu'avec le placebo.

Malgré la chirurgie et les traitements adjuvants, seulement 45% des patients n'auront pas de rechute au bout de 4 ans contre moins de 40% pour les patients sans traitement adjuvant. Sur toutes les études réalisées, l'INF alpha et 2b prolonge uniquement le temps sans récurrence. L'augmentation de la survie n'est que marginale comparée aux effets indésirables induits. L'interféron n'est donc pas utilisé comme traitement adjuvant pour tous les mélanomes. L'étude ECOG 1609 compare ces deux traitements.

Les effets indésirables sont importants pour un traitement adjuvant (mais transitoire pour la plupart). 40% des personnes ont d'ailleurs arrêté l'essai dû aux effets indésirables.

Les oncologistes ne se basent que sur les résultats de la survie globale avant de recommander un éventuel adjuvant toxique. Certains patients du groupe placebo étaient susceptibles de recevoir le médicament après des rechutes métastatiques. Si la survie globale dans les deux groupes ne diffère pas, Ipilimumab n'est pas considéré comme obligatoire pour préserver les patients de la toxicité et du coût du médicament.

Une seconde étude de l'EORTC ¹⁴⁷ a démontré une réduction du risque de décès de 28% chez les patients traités à 10mg/kg vs placebo. Cependant la qualité de vie n'est pas meilleure dans le groupe Ipilimumab du fait des nombreux effets indésirables. 41% de patients sous Ipilimumab ont souffert d'effets indésirables de grade 3 ou 4 contre seulement 2% dans le bras placebo. Faut-il changer la dose ? Changer la durée de traitement ? Retirer entièrement les ganglions lymphatiques ? Plusieurs questions restent en suspens.

Récemment, il a été montré que l'utilisation d'Ipilimumab suivi par une radiothérapie dans les 5,5 mois apportait un meilleur contrôle des métastases intracrâniennes ¹⁴⁸.

Les études sur les anti-PD-1 utilisés en adjuvant sont susceptibles d'apporter d'autres réponses. Il reste aussi à déterminer quels sont les patients les plus à même de recevoir cette nouvelle option de traitement.

9.3 ANTI-PD-1

Les anti-PD-1 ont montré une moindre toxicité et une meilleure efficacité que les anti-CTLA-4. La logique voudrait qu'ils aient une utilité plus grande dans le traitement adjuvant des mélanomes.

La sécurité de Nivolumab comme traitement adjuvant a été assurée via une étude ¹⁴⁹ de février 2015 le comparant à un vaccin chez des patients atteints de mélanome.

Une étude de phase III qui compare Nivolumab et pembrolizumab chez des patients atteints de mélanome à haut risque est toujours en cours. Elle complète d'autres études dont nous n'avons aucun résultat :

- KEYNOTE 054 : Pembrolizumab (200mg) vs placebo. En cours depuis février 2015, sans résultat à ce jour.
- (NCT02506153) : Pembrolizumab (200mg) vs IFN haute dose vs Ipilimumab toujours en cours.
- CheckMate 238 : Etude de phase III qui étudie l'immunothérapie en adjuvant après complète résection d'un mélanome de stade IIIc ou IV chez des patients à haut risque de récurrence. Comparaison de Nivolumab à Ipilimumab Démarré en mars 2015 et toujours en cours.

9.4 CONCLUSION

Chez les patients à haut risque, l'utilisation d'Ipilimumab en tant qu'adjuvant est approuvée ¹⁵⁰. En revanche, les nombreux effets indésirables apportés par Ipilimumab font pencher la balance du mauvais côté ¹⁵¹. Des études sont en cours pour tester Ipilimumab en adjuvant à 3 ou 10 mg/kg contre les interférons à hautes doses (E1609).

Des essais thérapeutiques visent aussi à évaluer l'intérêt de ces mêmes traitements, immunothérapie ou thérapie ciblée, en prévention d'une rechute après traitement chirurgical de métastases ganglionnaires de mélanome ⁵³.

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Une étude de Weber et al.¹⁵² a souhaité comparer l'efficacité de Nivolumab et d'Ipilimumab comme traitement adjuvant. Parmi les patients en rémission de mélanome de grade III ou IV, l'utilisation de Nivolumab résulte en une plus longue survie sans récurrence et un taux plus faible d'effet indésirable. Nivolumab semble être la molécule préférentielle pour l'utilisation de l'immunothérapie en tant qu'adjuvant.

Il s'agit encore d'une utilisation marginale de l'immunothérapie mais qui pourrait devenir dans les années à venir une utilisation courante.

10 CONCLUSION

L'immunothérapie a révolutionné le traitement des mélanomes métastatiques, d'abord avec les anti-CTLA-4, puis les anti-PD-1/anti-PD-L1 et maintenant avec les différentes combinaisons possibles. Le besoin de trouver un traitement efficace se faisait ressentir du fait de la recrudescence des mélanomes métastatiques et du manque de thérapie efficace. On est passé d'une chance de guérison quasiment nulle associée à de nombreux effets indésirables avec la chimiothérapie, pour atteindre maintenant quelques 40% avec les anti-PD-1/anti-PD-L1, en passant par les anti-CTLA-4 depuis 2011 avec environ 20% de chance de guérison. De nos jours, la survie de patients atteints de mélanome métastatique est d'en moyenne 16 mois, soit 4 mois de plus qu'en 2007¹⁵³. Il s'agit de la plus grosse avancée de ces dernières années dans la thérapie des mélanomes.

Malgré tout, plusieurs questions restent en suspens. L'utilisation des anti-PD-1/PD-L1 va-t-elle détrôner les thérapies ciblées ? Quelle est la place des anti-PD-1 par rapport aux inhibiteurs BRAF ? Quelle séquence est la plus bénéfique à nos patients ? L'immunothérapie en première ligne ou après échappement à une thérapie ciblée pour les patients BRAF mutés ? Quelle est désormais la place thérapeutique de la chimiothérapie ?

Les recherches sur les biomarqueurs devraient permettre d'ici quelques années de cibler les patients pour lesquels telle ou telle thérapie convient le mieux. Ils permettront aussi de connaître facilement si le patient est réceptif à la thérapie. Dans un futur proche on saura aussi s'il existe une association permettant d'ajouter les effets positifs d'une molécule tout en ayant des effets indésirables limités.

REFERENCES

1. Historique du cancer - L'Antiquité - Société de recherche sur le cancer [Cité le : 2016 Sep 6] Disponible sur : <http://www.societederecherchesurlecancer.ca/page.aspx?pid=1965>
2. OMS | Cancer . WHO [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
3. Cancer en France : définition, chiffres. Ligue Contre Cancer [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/9523_le-cancer-en-france
4. Points clés - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Sep 14] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Points-cles>
5. Anatomie de la peau - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Anatomie-de-la-peau>
6. Cancer de peau : Le mélanome SSM - Définition et Traitement. Synd Natl Dermatol-Vénérologues [Cité le : 2016 Sep 17] Disponible sur : <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>
7. Cancer de peau : Le mélanome Dubreuilh - Définition et Traitement . Synd Natl Dermatol-Vénérologues [Cité le : 2016 Sep 17] Disponible sur : <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-dubreuilh/>
8. Mélanomes de la peau - Les tumeurs de la peau | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Sep 17] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Les-tumeurs-de-la-peau/Melanomes-de-la-peau#toc-le-melanome-superficiel-extensif>
9. Cancer de la peau : Le mélanome Nodulaire - Définition et Traitement. Synd Natl Dermatol-Vénérologues [Cité le : 2016 Sep 17] Disponible sur : <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-nodulaire/>
10. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
11. OMS | Les effets connus des UV sur la santé. WHO [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>
12. Bien profiter des rayons du soleil - des conseils de prévention pour se protéger du soleil - 670.pdf [Cité le : 2016 Sep 19] Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/670.pdf>
13. Les stades du cancer - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Jui 5] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Les-stades-du-cancer>
14. Classification AJCC 7ème édition (2009) des mélanomes cutanés [Cité le : 2016 Sep 21]

15. Guide du médecin Mélanome [Cité le : 2016 Sep 19] Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gmed._melanome_231106.pdf
16. Iconographie [Cité le : 2017 Sep 23] Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/iconographie.html
17. Mélanome cutané - Prise en charge - Vidal.fr [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/4043/melanome_cutane/prise_en_charge/
18. Chimiothérapie - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Cité le : 2016 Sep 21] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Chimiotherapie>
19. Dacarbazine - Vidal.fr [Cité le : 2016 Sep 22] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/3873/dacarbazine/>
20. Fotémustine - Vidal.fr [Cité le : 2016 Sep 22] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/1548/fotemustine/>
21. L'immunothérapie | L'immunothérapie . Fond ARC Pour Rech Sur Cancer [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.fondation-arc.org/Limmunotherapie/l-immunotherapie.html>
22. Encyclopédie Larousse en ligne - système immunitaire [Cité le : 2016 Oct 10] Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/systeme_immunitaire/60053
23. Bensoussan D: Cours pharmacie Immunologie, 2012
24. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB: T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. Nat Rev Immunol 1:220–228, 2001
25. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Immunothérapie - Ciblée [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html>
26. Magniez M: Les anticorps monoclonaux. [Cité le : 2016 Oct 10] Disponible sur : <http://www.technobio.fr/article-17887488.html>
27. MIF-Immuno-ECN_138-Reponse_immunitaire_anti_tumorale.pdf [Cité le : 2016 Oct 22] Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIF/Ressources_locales/Immunologie-Reaction_Inflammatoire/MIF-Immuno-ECN_138-Reponse_immunitaire_anti_tumorale.pdf
28. Immunothérapie des cancers : des mécanismes de défenses contre les tumeurs aux applications cliniques [Cité le : 2016 Oct 22] Disponible sur : <http://www.institut-servier.com/download/cancer2/5.pdf>
29. Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale - page80-13.6.immunosurveillance-anti-tumorale.pdf [Cité le : 2016 Oct 22] Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.6.immunosurveillance-anti-tumorale.pdf>

30. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 270:985–988, 1995
31. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, et al: Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity* 4:535–543, 1996
32. PDL1_B71_Goncalves_Boussoufa.pdf [Cité le : 2016 Oct 30] Disponible sur : http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/PDL1_B71_Goncalves_Boussoufa.pdf
33. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implication of their inhibition : *American Journal of Clinical Oncology*.
34. PDL1_B71_Goncalves_Boussoufa.pdf [Cité le : 2016 Mai 18] Disponible sur : http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/PDL1_B71_Goncalves_Boussoufa.pdf
35. Jin H-T, Ahmed R, Okazaki T: Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 350:17–37, 2011
36. Mateus C, Libenciuc C, Robert C: Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer (Paris)* 103:S4–S11, 2016
37. Ribas A: Clinical development of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab. *Semin Oncol* 37:450–454, 2010
38. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al: Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31:616–622, 2013
39. Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al: Tremelimumab-Induced Graves Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 6:167–170, 2017
40. Wang E, Kang D, Bae K-S, et al: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol* 54:1108–1116, 2014
41. Marshall MA, Ribas A, Huang B: Evaluation of baseline serum C-reactive protein (CRP) and benefit from tremelimumab compared to chemotherapy in first-line melanoma . *J Clin Oncol* 28:15s, 2010
42. Ribas A, Comin-Anduix B, Chmielowski B, et al: Dendritic Cell Vaccination Combined with CTLA4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 15:6267–6276, 2009
43. Dr Jedd , et al. : Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma : a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study.
44. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
45. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526, 2011

46. YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf - Vidal.fr [Cité le : 2016 Mai 18] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942.htm>
47. Netgen: Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités. Rev Médicale Suisse [Cité le : 2017 Sep 23]
48. Zecchini JM, Kim S, Yum K, et al: Development of Bell's Palsy After Treatment With Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Melanoma: A Case Report. J Immunother Hagerstown Md 1997 , 2017
49. YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 2015/12/14 [Cité le : 2016 Mai 31] Disponible sur : <http://document-rcp.vidal.fr/b0/8338b34cf63849258fa7051951760db0.pdf>
50. Yervoy EPAR Final [Cité le : 2016 Nov 12] Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf
51. Ali AK, Watson DE: Pharmacovigilance Assessment of Immune-Mediated Reactions Reported for Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapies. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther n/a-n/a
52. Phase II study of ipilimumab (IPI) in children and adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma (MEL).
53. Tout savoir sur : Les nouveaux traitements du melanome metastatique : therapies cibles et immunotherapies mise au point du dermatologue. Syndicat National Dermatologie - Vénérologues [Cité le : 2016 Oct 22]
54. Iconographie [Cité le : 2016 Oct 30] Disponible sur : http://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/12/medsci20132912p1080/medsci20132912p1080-fig1.tif
55. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al: Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. J Clin Oncol 28:3167–3175, 2010
56. Weber J, Gibney G, Kudchadkar R, et al: Phase I/II Study of Metastatic Melanoma Patients Treated with Nivolumab Who Had Progressed after Ipilimumab. Cancer Immunol Res 4:345–353, 2016
57. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:375–384, 2015
58. Robert C, Long GV, Brady B, et al: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 372:320–330, 2015
59. Phase 3 First-Line Melanoma Study of Nivolumab, an Investigational PD-1 Checkpoint Inhibitor, Demonstrates Superior Overall Survival Compared to Dacarbazine; Study Stopped Early | BMS Newsroom
60. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Vidal.fr [Cité le : 2016 Mai 18]

- 61.** Communiqué de presse de l'ASCO - Immunothérapie : Etude et gestion des effets secondaires et combinaison d'immunothérapie [Cité le : 2016 Nov 27] Disponible sur : https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/cp-asco2015_immnotherapie.pdf
- 62.** Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al: Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028, 2015
- 63.** Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al: Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 86:37–45, 2017
- 64.** KEYTRUDA [Cité le : 2016 Dec 11] Disponible sur : http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/KEYTRUDA-PM_F.pdf
- 65.** Robert C, Schachter J, Long GV, et al: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 372:2521–2532, 2015
- 66.** Using Model-Based “Learn and Confirm” to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEYNOTE-001 Trial - Elassaiss-Schaap - 2016 - CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology - Wiley
- 67.** Lindauer A, Valiathan CR, Mehta K, et al: Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Inhibition Supports Dose-Range Selection of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* , 2016
- 68.** KEYTRUDA 50 mg pdre p sol diluer p perf - Vidal.fr [Cité le : 2016 Nov 27]
- 69.** Summary of the risk management plan (RMP) for Keytruda (pembrolizumab) [Cité le : 2016 Dec 11]
- 70.** Keytruda - Résumé des caractéristiques du produit
- 71.** Keytruda - Synthèse d'avis de la HAS
- 72.** Prasad V, Kaestner V: Nivolumab and pembrolizumab: Monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable. *Semin Oncol* 44:132–135, 2017
- 73.** Yun S, Vincelette ND, Green MR, et al: Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med* , 2016
- 74.** Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al: Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8:793–800, 2002
- 75.** Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al: Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–567, 2014
- 76.** Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, et al: Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun* 307:672–677, 2003

- 77.** Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al: Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 27:111–122, 2007
- 78.** Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al: Safety and Activity of Anti–PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med* 366:2455–2465, 2012
- 79.** Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, et al: Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM) . *J Clin Oncol* 31, 2013
- 80.** A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors.
- 81.** Kotsakis A, Georgoulas V: Avelumab, an anti-PD-L1 monoclonal antibody, shows activity in various tumour types. *Lancet Oncol* 18:556–557, 2017
- 82.** AVELUMAB 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Cité le : 2017 Mai 26] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/AVELUMAB-20-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion>
- 83.** A Phase 1 Study of MEDI4736, an anti–PD-L1 Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors
- 84.** Research C for DE and: Approved Drugs - Durvalumab (Imfinzi) [Cité le : 2017 Jun 17] Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm555930.htm>
- 85.** PD-1/PD-L1 inhibitors - ScienceDirect [Cité le : 2017 Jun 17] Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S1471489215000557>
- 86.** Maute RL, Gordon SR, Maier AT, et al: Engineering high-affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:E6506–E6514, 2015
- 87.** The Role of Combination Therapy in Immuno-Oncology
- 88.** Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma
- 89.** Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma — NEJM
- 90.** Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma
- 91.** Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* JCO2017732289, 2017

- 92.** Phase 1b/2 Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma
- 93.** Gilbert J, Tourneau CL, Mehanna H, et al: Phase II, randomized, open-label study of durvalumab (MEDI4736) or tremelimumab monotherapy, or durvalumab + tremelimumab, in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CONDOR. *J Immunother Cancer* 3:P152, 2015
- 94.** AstraZeneca's combination of durvalumab with tremelimumab shows clinical activity in non-small cell lung cancer irrespective of PD-L1 status
- 95.** Klinac D, Gray ES, Ziman M, et al: Advances in Personalized Targeted Treatment of Metastatic Melanoma and Non-Invasive Tumor Monitoring . *Front Oncol* 3, 2013
- 96.** Amin A, Lawson DH, Salama AKS, et al: Phase II study of vemurafenib followed by ipilimumab in patients with previously untreated BRAF-mutated metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 4:44, 2016
- 97.** Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy - Full Text View
- 98.** Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, et al: Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res* 2:632–642, 2014
- 99.** Atezolizumab (A) + cobimetinib (C) in metastatic melanoma (mel): Updated safety and clinical activity: *Journal of Clinical Oncology: Vol 35, No 15_suppl* [Cité le : 2017 Oct 7] Disponible sur : http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3057
- 100.** Sullivan RJ, Gonzalez R, Lewis KD, et al: Atezolizumab (A) + cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in BRAFV600-mutant metastatic melanoma (mel): Updated safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 35:3063–3063, 2017
- 101.** Targeting the MAPK and PI3K Pathways in Combination With PD1 Blockade in Melanoma . *PubMed Labs* [Cité le : 2017 Sep 23] Disponible sur : <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.bases-doc.univ-lorraine.fr/labs/pubmed/28123875/>
- 102.** Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al: MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity* 44:609–621, 2016
- 103.** Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, et al: Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. *Sci Transl Med* 7:279ra41, 2015
- 104.** Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al: Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:1744–1753, 2014
- 105.** Zarour HM, Tawbi H, Tarhini AA, et al: Study of anti-PD-1 antibody pembrolizumab and pegylated-interferon alfa-2b (Peg-IFN) for advanced melanoma. *J Clin Oncol* 33:e20018–e20018, 2015

- 106.** Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al: Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:2780–2788, 2015
- 107.** Puzanov I, Milhem MM, Minor D, et al: Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab in Previously Untreated, Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 34:2619–2626, 2016
- 108.** Long GV, Dummer R, Ribas A, et al: A Phase I/III, multicenter, open-label trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) in combination with pembrolizumab for the treatment of unresected, stage IIIB-IV melanoma (MASTERKEY-265). *J Immunother Cancer* 3:P181, 2015
- 109.** Okazaki T, Okazaki I, Wang J, et al: PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. *J Exp Med* 208:395–407, 2011
- 110.** Nessler JP, Peiffert D, Vogin G, et al: Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie* 21:307–315, 2017
- 111.** Knisely JPS, Yu JB, Flanigan J, et al: Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 117:227–233, 2012
- 112.** Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al: Phase 1 Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99:22–30, 2017
- 113.** Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al: Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *Am J Clin Oncol* , 2015
- 114.** Ribas A, Butler M, Lutzky J, et al: Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 33:3003–3003, 2015
- 115.** Millward M, Underhill C, Lobb S, et al: Phase I study of tremelimumab (CP-675 206) plus PF-3512676 (CPG 7909) in patients with melanoma or advanced solid tumours. *Br J Cancer* 108:1998–2004, 2013
- 116.** Ku GY, Yuan J, Page DB, et al: Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer* 116:1767–1775, 2010
- 117.** Wilgenhof S, Du Four S, Vandenbroucke F, et al: Single-center experience with ipilimumab in an expanded access program for patients with pretreated advanced melanoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 36:215–222, 2013
- 118.** Ji R-R, Chasalow SD, Wang L, et al: An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother CII* 61:1019–1031, 2012
- 119.** Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al: A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med* 9:204, 2011

- 120.** Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, et al: Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab. *PloS One* 9:e87705, 2014
- 121.** Kwek SS, Lewis J, Zhang L, et al: Preexisting Levels of CD4 T Cells Expressing PD-1 Are Related to Overall Survival in Prostate Cancer Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res* 3:1008–1016, 2015
- 122.** Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, et al: Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother CII* 63:675–683, 2014
- 123.** Pagès F, Granier C, Kirilovsky A, et al: Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices. *Bull Cancer (Paris)* 103, Supplement 1:S151–S159, 2016
- 124.** Shrikant P, Khoruts A, Mescher MF: CTLA-4 Blockade Reverses CD8+ T Cell Tolerance to Tumor by a CD4+ T Cell– and IL-2-Dependent Mechanism. *Immunity* 11:483–493, 1999
- 125.** Wang W, Yu D, Sarnaik AA, et al: Biomarkers on melanoma patient T Cells associated with ipilimumab treatment. *J Transl Med* 10:146, 2012
- 126.** Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al: Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 16:2861–2871, 2010
- 127.** Weide B, Zelba H, Derhovanessian E, et al: Functional T cells targeting NY-ESO-1 or Melan-A are predictive for survival of patients with distant melanoma metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30:1835–1841, 2012
- 128.** Yuan J, Adamow M, Ginsberg BA, et al: Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci* 108:16723–16728, 2011
- 129.** Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD: CTLA-4 and PD-1 Pathway Blockade: Combinations in the Clinic . *Front Oncol* 4, 2015
- 130.** Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, et al: Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 22:2908–2918, 2016
- 131.** Ritprajak P, Azuma M: Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 51:221–228, 2015
- 132.** Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al: Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *J Dermatol Sci* , 2017
- 133.** Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy

- 134.** Festino L, Botti G, Lorigan P, et al: Cancer Treatment with Anti-PD-1/PD-L1 Agents: Is PD-L1 Expression a Biomarker for Patient Selection? *Drugs* 76:925–945, 2016
- 135.** Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers
- 136.** Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 515:568–571, 2014
- 137.** Jacquemet N, Roberti MP, Enot DP, et al: Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma. *Nat Commun* 8:592, 2017
- 138.** Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350:1079–1084, 2015
- 139.** Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al: Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139:485–498, 2009
- 140.** The Promise of Tumor Mutational Burden for Cancer Immunotherapy [Cité le : 2017 Sep 23] Disponible sur : <http://www.genengnews.com/gen-exclusives/the-promise-of-tumor-mutational-burden-for-cancer-immunotherapy/77900833>
- 141.** ADN tumoral circulant dans le sang : un nouveau biomarqueur du cancer - INSERM
- 142.** Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al: Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 350:207–211, 2015
- 143.** Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al: Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* , 2017
- 144.** Does adjuvant interferon- α for high risk melanoma provide a worthwhile benefit ? A meta analysis of the randomised trials
- 145.** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:522–530, 2015
- 146.** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al: Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 375:1845–1855, 2016
- 147.** Eggermont AMM: Adjuvant ipilimumab in stage III melanoma: New landscape, new questions. *Eur J Cancer* 69:39–42, 2016
- 148.** An Y, Jiang W, Kim BYS, et al: Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTL-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* , 2017
- 149.** Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, et al: Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 21:712–720, 2015

150. Adjuvant immunotherapy for melanoma

151. Agha A, Tarhini AA: Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep* 19:36, 2017

152. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* , 2017

153. Sassolas B, Leccia MT, Godard C, et al: Real world treatment patterns and clinical outcomes in advanced cutaneous melanoma patients in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* , 2017

154. Critères RECIST version 1.1

155. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, et al: Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST

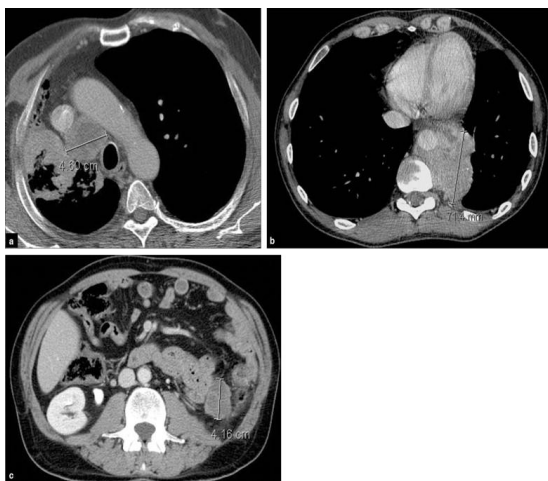
ANNEXE :

CRITERES RECIST

RECIST est une méthode d'évaluation standardisée des tumeurs solides en imagerie (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Elle réunit un ensemble de critères permettant d'évaluer objectivement un cancer / une réponse tumorale. Ils se basent sur la mesure du plus grand diamètre des lésions d'un patient. On peut les évaluer par Tomodensitométrie (TDM) et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Le clinicien aura pour but de lister exhaustivement les lésions avant le début du traitement, puis ces lésions seront suivies au cours d'examens pour examiner leur réponse au traitement.

A l'inclusion, les lésions doivent avoir une taille minimum pour être évaluées. Ce sont les lésions mesurables. Parmi elles sont sélectionnés au maximum 5 lésions cibles, dont 2 maximums par organe. C'est la somme du diamètre de ces lésions qui seront suivies au long du traitement¹⁵⁴.



a : Adenopathie de la loge de Baréty (46mm)
b : Masse médiastinale postérieure (71mm)
c : Nodule de la loge de néphrectomie gauche (42mm)

Somme des diamètres de prétraitement de ce patient : $46 + 71 + 42 = 159\text{mm}$

Figure 36 : Lésions cibles selon critères RECIST¹⁵⁵

Il existe plusieurs critères de réponse au traitement¹⁵⁴ :

- **Réponse complète (RC)** : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.
- **Réponse partielle (RP)** : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).
- **Progression (PD)** : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

(NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

- **Stabilisation (SD)** : Ni RP (ou RC), ni PD.

Tableau 14: Réponse globale

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués		=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non évaluable
PD	Indifférent	Oui ou Non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou Non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 02/03/2018

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Marius NAGEL</p> <p>Sujet : Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes</p> <p>Jury :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Directeur : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Juges : M. Alexandre HARLE, MCU-PH M. Lionel GEOFFROIS, Oncologue Médical M. Alexis PISIAS, docteur en pharmacie</p>	<p>Vu, Nancy, le 12/01/18</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse M. Jean-Louis MERLIN M. Jean-Louis MERLIN</p> <p> M. Jean-Louis MERLIN Service de Radiothérapie - Unité Biologie des Tumeurs RPPS/10100347144 - ADELI 542100920 INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE 54519 Vandœuvre-lès-Nancy cedex T. 03.83.59.85.85 - F. 03.83.69.85.69</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 01/02/18</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p> <p></p>	<p>Vu, Nancy, le 24.02.18</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10177</p>

TITRE

Intérêt et apport de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes

Thèse soutenue le 02/03/2018

Par Marius NAGEL

RESUME

Les mélanomes croissent d'année en année du fait du vieillissement de la population, d'une modification des loisirs ainsi que d'une mode des teints halés. Il y a quelques années encore, la chimiothérapie était le traitement de base des mélanomes métastatiques et ne donnait des résultats que très peu satisfaisants, environ 40% de survie à un an, ce qui en faisait un des cancers les plus mortels.

Les inhibiteurs des checkpoints du système immunitaire que sont CTLA-4 et PD-1/PD-L1 se sont imposés comme le traitement de référence des mélanomes métastatiques. Les résultats obtenus avec ces différents anticorps monoclonaux sont impressionnants. En rétablissant l'activité du système immunitaire sur les cellules cancéreuses, on obtient jusqu'à 80% de survie à un an.

Cette thèse compile le plus exhaustivement possible les différentes avancées dans le traitement des mélanomes métastatiques, tant du point de vue des nouvelles molécules mises sur le marché que de la stratégie thérapeutique.

MOTS CLES

Immunothérapie, mélanome, CTLA-4, PD-L1, PD-1, cancer, anticorps monoclonal