



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'Ipilimumab dans le traitement des mélanomes métastatiques  
réfractaires aux anti-PD1 (anti-programmed death 1) : à propos de 8  
observations.**

Présentée et soutenue publiquement le 11 janvier 2016 à 18h

Au Pôle Recherche

**Par Aurélie Jacobsoone-Ulrich**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel Delaporte**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel**

**Monsieur le Docteur Xavier Mirabel**

**Madame le Docteur Carole Templier**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Laurent Mortier**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
Anti-PD1	Anti-Programmed Death receptor-1
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunoglobulines
LDH	Lactate déshydrogénase
OMS	Organisation mondiale de la santé
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
irRECIST	Immune related RECIST
RR	Risque relatif
TCR	T Cell Receptor
TLR	Toll Like Receptor

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
I.    LE MELANOME.....	3
A.    Epidémiologie.....	3
B.    Clinique .....	3
C.    Facteurs de risque.....	4
D.    Facteurs pronostiques.....	4
II.    PRISE EN CHARGE DU MELANOME METASTATIQUE NON RESECABLE	6
III.   IMMUNOTHERAPIE.....	7
A.    William Bradley Coley (1862-1936).....	7
B.    Réponse immunitaire anti-tumorale physiologique.....	8
C.    Ipilimumab.....	9
D.    Anti-PD1.....	11
E.    Association Ipilimumab et anti-PD1.....	14
IV.   OBJECTIF DE NOTRE ETUDE.....	15
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>16</b>
I.    CONCEPTION DE L'ETUDE.....	16
II.   POPULATION DE MALADES.....	16
III.  RECUEIL DES DONNEES .....	16
III.  ANALYSE STATISTIQUE .....	17
<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
I.    POPULATION DE MALADES.....	18
II.   EFFICACITE DE L'IPILIMUMAB .....	18
III.  TOLERANCE DE L'IPILIMUMAB .....	20
<b>Discussion .....</b>	<b>22</b>
I.    APPORT DE NOTRE TRAVAIL .....	22
A.    Tolérance : effet de l'anti-PD1 ou de l'Ipilimumab ?.....	22
B.    Efficacité : effet de l'anti-PD1 ou de l'Ipilimumab ?.....	23
II.   LA PLACE DE L'ASSOCIATION IPILIMUMAB ET RADIOTHERAPIE.....	24
III.  RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ESSAI CHECK MATE 064 .....	26
<b>Conclusion.....</b>	<b>28</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>29</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>33</b>

## RESUME

**Contexte.** Les thérapies ciblées et l'immunothérapie dans le traitement du mélanome métastatique ont conduit à une nette amélioration de la survie et de la qualité de vie des malades. Les anti-PD1 ont été développés après l'obtention de l'AMM de l'Ipilimumab en première ligne dans les mélanomes métastatiques B-RAF sauvages. Les essais concernant les anti-PD1 réalisés dès 2012 ont ainsi été élaborés chez les malades réfractaires à l'Ipilimumab ou en comparaison à l'Ipilimumab dans le cadre d'essais de phase 3. Il existe donc des données concernant la séquence Ipilimumab puis anti-PD1. En revanche il n'existe que peu de données sur la séquence inverse. Le but de notre étude était d'évaluer la tolérance et la survie des patients traités par Ipilimumab en seconde ligne d'immunothérapie dans le mélanome métastatique après un traitement par anti-PD1.

**Méthode.** Etude épidémiologique rétrospective et descriptive menée dans le service de dermatologie de l'hôpital Claude Huriez au CHRU de Lille portant sur les malades ayant reçu de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1. L'évolution de la maladie depuis l'introduction de l'Ipilimumab a été évaluée grâce au RECIST 1.1. Le délai entre l'introduction de l'Ipilimumab et un autre traitement systémique puis la survie entre l'introduction de l'Ipilimumab et la dernière visite médicale ont été pris en compte.

**Résultats.** Les effets de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1 ont été évalués chez huit malades. Quatre patients ont répondu à l'Ipilimumab : trois ont présenté une réponse complète et un une réponse partielle. Pour ces patients, la période entre la première injection d'Ipilimumab et un autre traitement systémique ainsi que la survie étaient respectivement comprises entre 209 et 391 jours et entre 314 et 581 jours. Un patient a présenté une chorioretinite de grade 3 qui est à notre connaissance une toxicité non décrite de l'Ipilimumab ou des anti-PD1.

**Conclusion.** Nous avons décrit une efficacité de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1 dans le mélanome métastatique chez huit malades. Plusieurs études comparatives sont en cours et leurs résultats seront nécessaires pour optimiser notre stratégie thérapeutique.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Melanoma Research* (article sous presse) : « Ipilimumab in anti-PD1 refractory metastatic melanoma : a report of eight cases. ». (Annexe 1)

# INTRODUCTION

## I. LE MELANOME

### A. Epidémiologie

Le mélanome est un problème de santé publique. Il fait partie des cancers solides ayant eu la plus forte augmentation d'incidence ces vingt dernières années. En France, l'incidence est passée chez l'homme de 2.5/100 000 par an en 1980 à 10.8/100 000 par an en 2012 et chez la femme de 4.0/100 000 par an en 1980 à 11.0/100 000 par an en 2012<sup>1</sup>. Le mélanome représente 3,1 % des cancers et se situe au 11<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et 9<sup>ème</sup> rang des cancers chez la femme.

Alors que le mélanome peut être de bon pronostic s'il est pris en charge précocement. Il demeure de sombre pronostic au stade métastatique malgré les récents progrès des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Les chimiothérapies utilisées jusqu'en 2011 en première ligne thérapeutique sont peu efficaces avec une survie globale médiane de 6,2 mois, un taux de survie globale à 1 an de 25,5 % et à 5 ans de moins de 10 % dans le mélanome métastatique<sup>2</sup>.

### B. Clinique

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes.

La précocité du diagnostic est importante puisque la guérison peut être possible si l'exérèse chirurgicale s'effectue à un stade précoce. Certaines règles aident le clinicien et le malade dans le dépistage de cette tumeur :

- l'algorithme « ABCDE » (pour Asymétrie, Bords irréguliers, Couleurs non homogènes, Diamètre supérieur ou égal à 6 mm et Evolutivité) proposé par l'*American Cancer Society*<sup>3</sup>.
- et la *7-Point Checklist* utilisée au Royaume-Uni<sup>4</sup> distinguant des signes majeurs (changement de taille, de couleur ou de forme) et des signes mineurs

(inflammation, croûte ou saignement, changement de sensation et diamètre de plus de 7 mm).

Ces critères sont complétés par une approche plus globale du dermatologue prenant en compte le phénotype naevique de l'individu afin de traquer le naevus différent des autres (« le vilain petit canard ») avec l'aide du dermoscope, du vidéodermoscope et de la microscopie confocale.

### C. Facteurs de risque

Des facteurs environnementaux, phénotypiques et génétiques sont incriminés.

L'exposition solaire est le seul facteur de risque environnemental identifié de survenue d'un mélanome. Celui-ci serait lié à l'exposition solaire intermittente et aux antécédents de coups de soleil avec des RR respectifs de 1,61 (IC 95% [1,31-1,99]) et de 2,03 (IC 95 % : [1,73-2,37])<sup>5</sup>.

Les facteurs de risques phénotypiques de mélanome identifiés par une méta-analyse<sup>5-7</sup> sont les antécédents personnels et familiaux de mélanome, une peau claire, des yeux bleus, des cheveux de couleur claire (phototype 1 ou 2), des naevi en nombre élevé, de grande taille (naevi congénitaux de plus de 20 cm), un nombre élevé de naevi atypiques et un syndrome des naevi atypiques. A cela s'ajoute l'immunodépression acquise ou constitutionnelle et certaines génodermatoses comme le *Xeroderma Pigmentosum*.

Enfin 10 % des mélanomes sont des formes familiales définies par la présence d'au moins deux mélanomes sur trois générations<sup>8</sup>. Chez ces malades ont été identifiés des gènes de forte pénétrance : CDKN2A ou P16, CDK4 et des gènes de susceptibilité impliqués dans les formes sporadiques de la mélanogénèse, du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN.

### D. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs cliniques péjoratifs ont été identifiés :

- l'âge de plus de 65 ans,

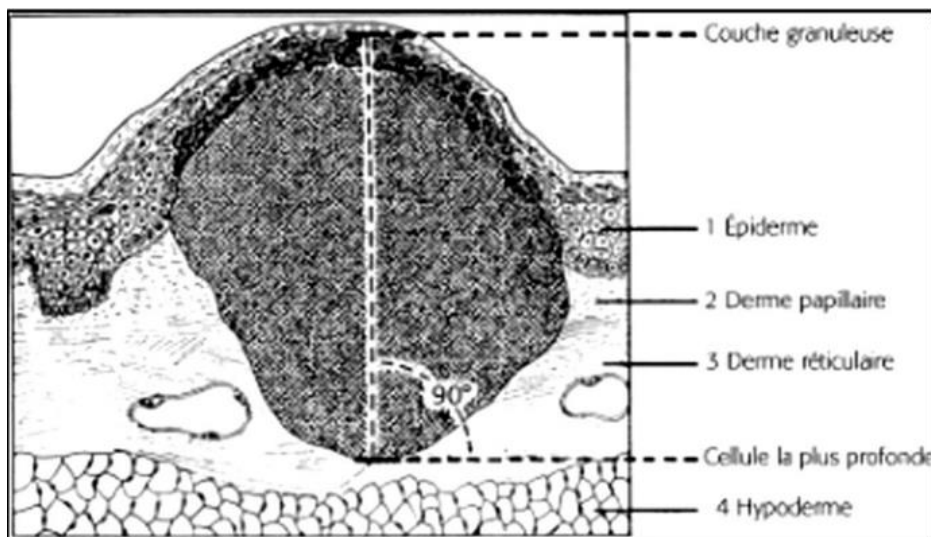


- le sexe masculin chez les patients de plus de 65 ans,
- la localisation du mélanome acral ou muqueux.

Au stade métastatique le nombre de métastases et leurs localisations sont des facteurs pronostiques importants ainsi que le dosage de LDH sanguin.

Des facteurs pronostics histologiques sont retrouvés sur chaque compte-rendu anatomo-pathologique afin d'estimer un pronostic :

- L'épaisseur maximale selon l'indice de Breslow (Figure 1) : définie par l'épaisseur maximale comprise entre la couche granuleuse de l'épiderme en haut et la cellule mélanique maligne la plus profonde. Une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et la survie existe<sup>9</sup>.



**Figure 1 : mesure de l'indice de Breslow**

- Le niveau d'invasion de Clark : correspondant à l'invasion en profondeur dans le derme.
- L'ulcération.
- Les phénomènes de régression.
- L'indice mitotique : nombre de mitose(s)/mm<sup>2</sup>.
- L'analyse des marges d'exérèse.

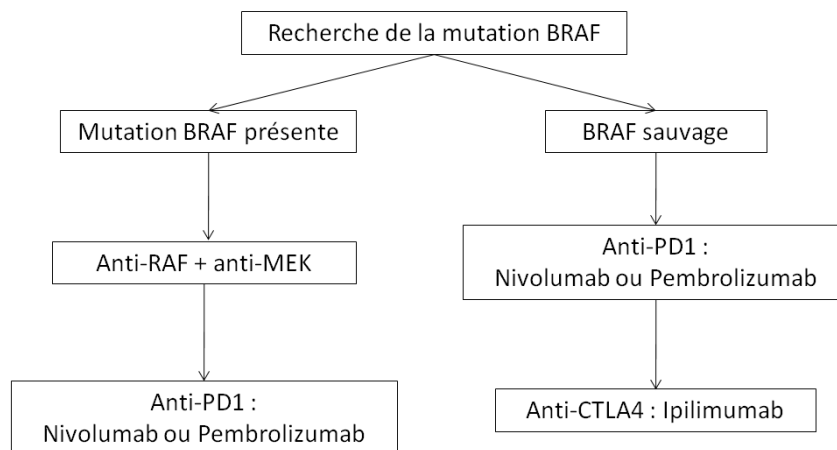
Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, l'invasion du (ou des) ganglion(s) est à prendre en compte dans les facteurs pronostiques péjoratifs.

## II. PRISE EN CHARGE DU MELANOME METASTATIQUE NON RESECABLE

Ces dix dernières années de nouvelles approches thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades atteints d'un mélanome métastatique.

Actuellement dans le cadre d'un mélanome métastatique non résecable il est effectué la recherche de la mutation B-RAF sur le site tumoral primitif ou sur les lésions métastatiques. Celle-ci est présente dans environ 50 % des cas<sup>10</sup>.

En présence d'une mutation, le traitement de première ligne est un anti-RAF associé à un anti-MEK puis en cas d'échappement ou de mauvaise tolérance un anti-PD1 est indiqué. A l'inverse s'il n'existe pas de mutation B-RAF, le traitement de première ligne est l'anti-PD1 puis en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance, l'Ipilimumab en seconde ligne (Figure 2).



**Figure 2 : Prise en charge thérapeutique d'un mélanome métastatique non résecable**

Par ailleurs, Yaman et al<sup>11</sup> ont étudié la présence ou non de la mutation B-RAF-V600 chez 48 malades et ont objectivé une incohérence entre le statut B-RAF dans le mélanome primitif et dans les métastases. En effet, il n'existait plus de mutation B-RAF V600 dans les métastases de 5 malades B-RAF mutés sur 39 soit 12,8 %. De même aucune mutation n'était retrouvée dans le primitif chez 2 malades sur 36 ayant une mutation dans les métastases, soit 5.6 %. Ces résultats doivent être pris en compte lors d'échappements ou de réponses dissociées des thérapies ciblées.

Notre étude s'intéresse à l'efficacité et la tolérance des immunothérapies et plus particulièrement à la séquence anti-PD1 puis Ipilimumab.

### III. IMMUNOTHERAPIE

#### A. William Bradley Coley (1862-1936)

Chirurgien à New York et chercheur en oncologie, le Docteur William Bradley Coley est le pionnier de l'immunothérapie. Il soumit l'hypothèse qu'une infection pouvait stimuler le système immunitaire et entraîner une stabilisation ou une régression tumorale.

Son hypothèse fut fondée par l'observation d'un malade nommé Fred Stein, atteint d'un sarcome multimétastatique et dont la rémission fut obtenue suite à un érysipèle.

En 1891, il débuta ses études en injectant des toxines bactériennes chez des malades ayant un cancer métastatique. Compte-tenu du nombre d'effets secondaires, des réponses aléatoires, des difficultés de conception des vaccins et de l'avènement de la radiothérapie, les découvertes du Docteur Coley n'ont pas été une priorité dans la lutte contre le cancer.

C'est à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle que l'immunothérapie est progressivement devenue une arme de choix. Les travaux de Coley furent publiés en 1953. En 1986, l'interferon-alpha fut la première cytokine et immunothérapie approuvée dans le mélanome au stade avancé<sup>12</sup>.

Les travaux récents se rapprochant de l'hypothèse de Coley sont ceux réalisés sur les Toll Like Receptors. Le TLR-9 est un récepteur intracellulaire reconnaissant les di-nucléotides Cytosine-Guanine communément retrouvés dans l'ADN bactérien et viral<sup>12</sup>. Les agonistes des TLR-9 jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire innée en induisant l'activation et la maturation des cellules dendritiques. Les agonistes des TLR-7 (l'Imiquimod) et TLR-8 ont également montré des réponses positives dans les cancers cutanés<sup>13</sup>.

## B. Réponse immunitaire anti-tumorale physiologique

L'existence de réponse immunitaire anti-tumorale physiologique dans le mélanome ont permis d'appuyer les recherches sur les immunothérapies.

### a. Vitiligo

L'apparition d'un vitiligo au cours d'un mélanome reflète la présence d'une réponse immunitaire anti-tumorale ciblant les cellules tumorales mais également les mélanocytes normaux<sup>14</sup>. Le halo-naevus fait partie de ces réponses immunitaires. Le risque de vitiligo chez les malades ayant un mélanome est dix fois plus élevé que dans la population générale. Récemment Hua et al.<sup>15</sup> ont réalisé une étude prospective chez 67 malades dont 17 ont développé un vitiligo. Ils ont objectivé un taux de réponse au Pembrolizumab plus important chez les malades ayant un vitiligo : 12 sur 17 malades ayant eu un vitiligo ont répondu au traitement contre 14 sur 50 malades n'ayant pas présenté de vitiligo. Le développement d'un vitiligo ou de manifestations auto-immunes dans le cadre d'un mélanome métastatique traité par immunothérapie est corrélé à une amélioration de la survie<sup>16-19</sup>.

### b. Immunodépression

L'incidence du mélanome au cours d'une immunosuppression augmente considérablement, avec chez le transplanté d'organe solide un risque trois à cinq fois plus élevé qu'en population générale<sup>20</sup>. Par ailleurs, l'immunosuppression serait un facteur de risque d'agressivité du mélanome<sup>21</sup>.

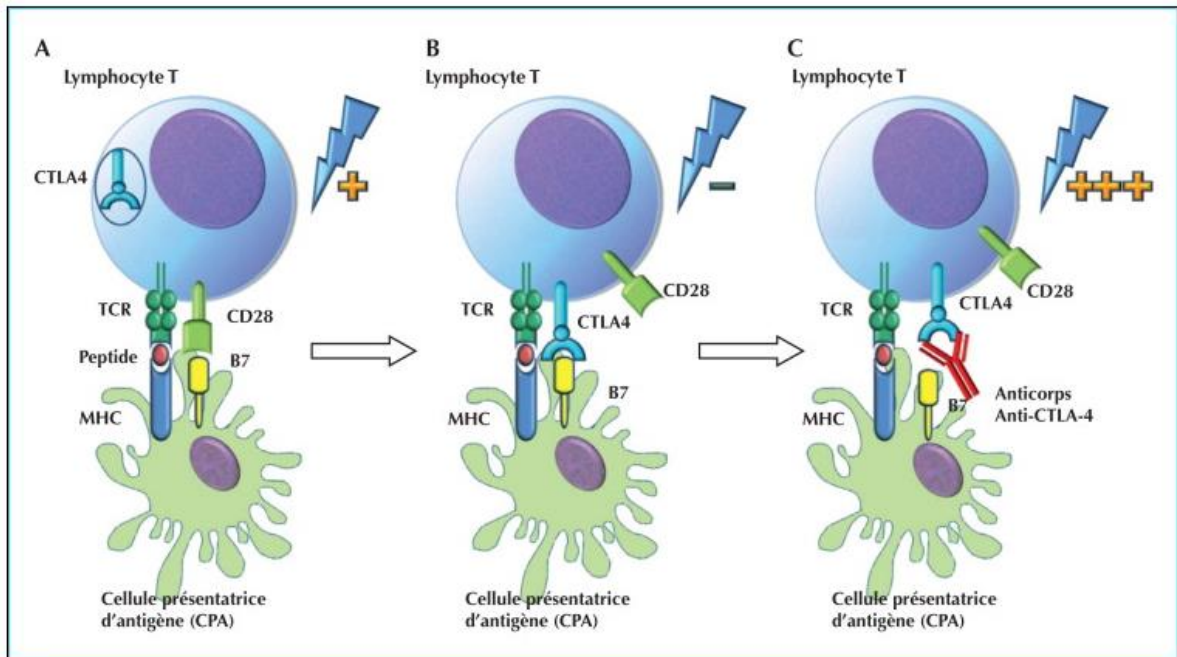
### c. Régressions spontanées

Les régressions spontanées caractérisées par une infiltration importante de lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de cellules dendritiques matures ont été décrites. Par ailleurs, l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes T, en particulier T CD8 cytotoxiques, est un facteur de bon pronostic<sup>22-25</sup>.

Cette réponse immunitaire est néanmoins insuffisante dans la plupart des cas pour permettre une guérison totale du mélanome. La stimulation de la défense immunitaire anti-tumorale a donc été une priorité en recherche oncologique. L'avancée majeure a été la découverte des inhibiteurs des *checkpoints* immunologiques qui freinent le système immunitaire en bloquant l'activation des cellules T CD8+.

## C. Ipilimumab

L'ipilimumab est le chef de file des immunothérapies ayant permis une augmentation de la survie dans le mélanome. L'ipilimumab (anticorps monoclonal IgG1) est une molécule ciblant le ligand CTLA 4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4) exprimé uniquement à la surface des lymphocytes T (lymphocytes T cytotoxiques CD8 +, lymphocytes T CD4+ helpers et T régulateurs). L'expression du CTLA 4 est induite dans le lymphocyte T lors de sa reconnaissance initiale de l'antigène<sup>26</sup>. Le CTLA 4 régule l'amplitude de l'activation précoce des cellules T en inhibant le CD28 qui est un corécepteur activateur du lymphocyte T. Le CTLA 4 a une plus forte affinité pour les ligands du CD28 (CD80 et CD86) que le CD28 lui-même et inhibe ainsi l'activation lymphocytaire. Les anti-CTLA 4 bloquent donc l'action inhibitrice du CTLA 4. (Figure 3)



**Figure 3 : Mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA4<sup>26</sup>.**

A : Activation lymphocytaire par la liaison CMH – peptide antigénique – TCR et co-stimulation par les co-récepteurs CD28 et B7.

B : Après stimulation du TCR, le CTLA 4 est transporté à la surface cellulaire et se couple avec le récepteur B7 pour inhiber l'activation du lymphocyte T.

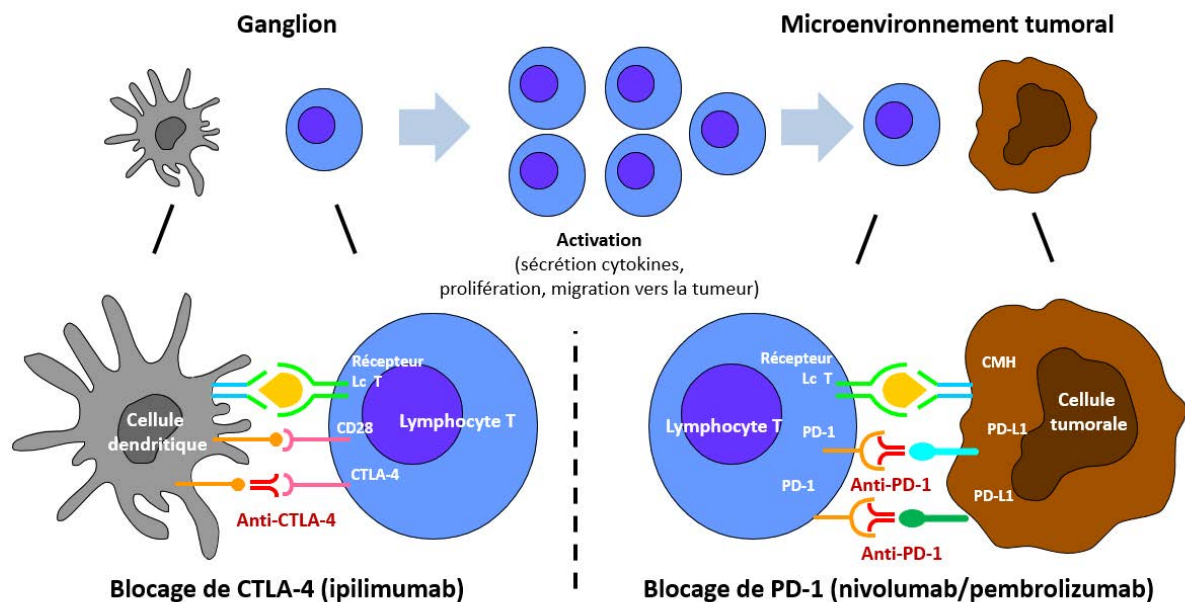
C : Les anticorps anti-CTLA 4 bloquent le récepteur CTLA 4, permettant l'activation lymphocytaire T.

Le taux de survie à 5 ans avec l'Ipilimumab à la posologie de 3 mg/kg par injection est estimé de 12,3 à 16,5 % avec une durée de réponse prolongée<sup>27</sup>. En 2011, l'Ipilimumab a donc pu obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en seconde puis en première ligne chez les malades adultes ayant un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) B-RAF sauvage.

Cependant, de nombreux effets secondaires ont été rapportés, touchant tous les organes, et plus spécifiquement la peau (rash et/ou prurit chez 50% des patients), le tube digestif (30% des patients avaient des diarrhées de tout grade et de grade 3 ou 4 pour 10% d'entre eux), le foie (moins de 10%) et le système endocrinien (plus communément hypophysaire et thyroïdien).

## D. Anti-PD1

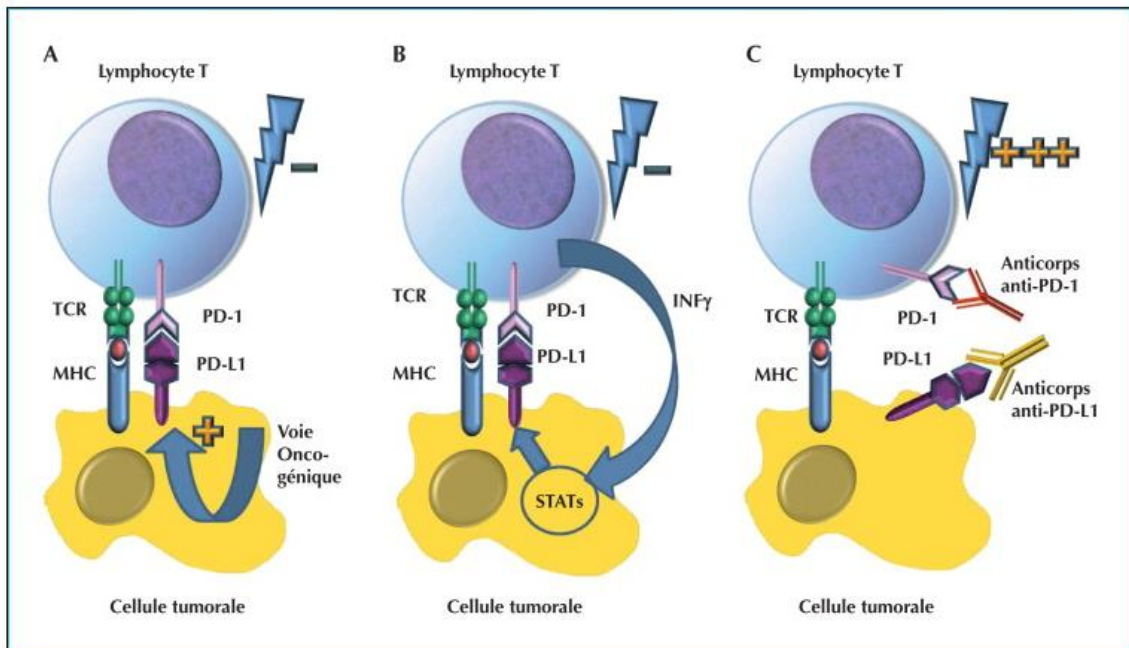
Alors que l'ipilimumab fait intervenir la phase initiale d'activation lymphocytaire, la voie PD1 régule les réponses inflammatoires tissulaires liées aux cellules T effectrices qui ont reconnu leur antigène (Figure 4). L'expression de PD1 est augmentée dans les cellules T activées. Les signaux inflammatoires induisent l'expression des ligands PD-L1 ce qui permet de diminuer l'activation des lymphocytes et donc de limiter les dommages liés à une réponse immunitaire excessive. Les cellules tumorales ont élaboré les mêmes stratégies de survie et ont une expression accrue de ligands PD-L1.



**Figure 4 : Blocage de CTLA 4 dans le ganglion et blocage de PD1 dans le tissu tumoral**

Afin d'inhiber cette anergie et de stimuler le système immunitaire, deux stratégies peuvent être développées :

- le blocage à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-récepteur PD1 tels que le Nivolumab (anticorps IgG4) ou le Pembrolizumab
- le blocage de cette interaction en agissant sur le ligand PD-L1 (Figure 5).



**Figure 5 : Action des anti-PD1<sup>26</sup>**

A : Résistance constitutive au système immunitaire : l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire.

B : Résistance acquise du système immunitaire : l'expression de PD-L1 est induite à la surface de la cellule tumorale par des signaux inflammatoires (Interferon gamma) produits par la réponse immunitaire antitumorale qui active les facteurs de transcription STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) et empêchent l'activation lymphocytaire.

C : En bloquant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1, les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD1/PD-L1 et permettre l'activation du lymphocyte T.

Des études de phase 3 ont montré une augmentation de la survie globale avec l'utilisation des anti-PD1 (Nivolumab<sup>28,29</sup> ou Pembrolizumab<sup>30</sup>) comparés à la Dacarbazine ou à l'Ipilimumab chez les patients ayant un mélanome métastatique non résectable avec une bonne tolérance. Les anti-PD1 ont une efficacité indépendante du statut B-RAF et un taux de réponse élevé de 30 à 40 %. Ils sont bénéfiques en terme de survie sans progression et de survie globale en monothérapie (versus Dacarbazine ou Ipilimumab) avec une survie à 1 an d'environ 70 %<sup>31</sup>. (Tableau 1)



	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie à 1 an	Durée de réponse	Survie globale	Effets secondaires (grades 3 et 4)
Dacarbazine 29,31	10,3-13,9 %	1,5-2,2 mois	36,3-42,2 %	8,1 mois	9,1 mois	27,5-17,6 %
Ipilimumab 29,30	11,9-19 %	2,8-2,9 mois	58,2 %	NC	11,5 à 15,5 mois	19,9-27,3 %
Nivolumab 28,29	40-43,7 %	5,1-6,9 mois	72,9 %	NC	NC	11,7-16,3 %
Pembrolizumab <sup>30</sup> (toutes les 2 ou 3 semaines)	33,7% / 32,9 %	5,5 mois / 4,1 mois	74,1 % / 68,4 %	NC	NC	13,3 % / 10,1 %
Association Nivolumab et Ipilimumab <sup>28,32</sup>	57,6 %	11,5 mois	NC	NC	NC	55 %

**Tableau 1 : Efficacité et effets secondaires des Immunothérapies**

(NC : Non connu)

Par ailleurs le taux de réponse aux anti-PD1 semble plus grand en cas d'expression de PD L1 de plus de 5 % en immunohistochimie dans la tumeur primitive ou métastatique. En effet, Weber et al ont constaté chez les malades ayant plus de 5 % d'expression tumorale de PD L1 que le taux de réponse au Nivolumab était supérieur à 43,6 % versus 20,3 % dans le groupe ayant une expression de PD L1 de moins de 5 %<sup>33</sup>. Mais compte tenu du taux de réponse important indépendamment du taux d'expression de PD-L1 et de la variabilité de l'expression de PD-L1 dans différentes métastases d'un même malade, les anti-PD1 sont utilisés sans recherche préalable de l'expression de PD-L1<sup>34</sup>. D'autres biomarqueurs sont en cours d'élaboration (séquençages à haut débit des ADN et ARN tumoraux, taux sériques d'interleukine 18 et de l'interferon Gamma).

Une ATU a donc été obtenue puis une AMM en janvier 2015 pour le Nivolumab et en juillet 2015 pour le Pembrolizumab pour les mélanomes ayant un statut B-RAF sauvage en première ligne et B-RAF muté en seconde ligne après échec des inhibiteurs de RAF.

## E. Association Ipilimumab et anti-PD1

L'efficacité de l'association Nivolumab et Ipilimumab a été décrite dans la phase 3 CHECK MATE 067<sup>32</sup>. Les taux de réponse ainsi que la survie sans progression sont très prometteurs. Cela est à pondérer par un pourcentage élevé d'effets indésirables de la combinaison : 55% de toxicité de grade 3 ou 4 et 29,4% de malades traités ayant dû interrompre leur traitement (Tableau 1). Néanmoins il existe une réponse qui se poursuit chez ces malades ayant eu une toxicité de grade 3-4 malgré l'arrêt du traitement.

Chez les malades présentant un taux d'expression de PDL1 de plus de 5 % le taux de réponse globale était plus élevé dans le groupe Nivolumab plus Ipilimumab (72,1 %) versus Nivolumab seul (57,2 %). Cet écart concernant le taux de réponse était plus faible pour les malades présentant un taux d'expression de PD-L1 de moins de 5%. En effet, concernant ceux-ci le taux de réponse globale dans le groupe Nivolumab plus Ipilimumab était de 54,8 % versus 41,3 % avec le Nivolumab seul. L'intérêt de rechercher le taux d'expression de PD-L1 chez les malades recevant du Nivolumab plus de l'Ipilimumab au vu des effets secondaires non négligeables doit alors être discuté.

Au vu des toxicités majeures de grade 3 et 4 de l'association Ipilimumab plus anti-PD1, l'intérêt de réaliser une immunothérapie séquentielle se pose.

Bien que soient établies l'efficacité et la tolérance d'un traitement par anti-PD1 en seconde ligne dans le mélanome métastatique après un traitement par Ipilimumab<sup>33,35</sup>, peu de données sont actuellement disponibles sur la séquence inverse : anti-PD1 puis Ipilimumab, séquence qui est actuellement la plus utilisée (Figure 2). Seul Weber *et al.*<sup>36</sup> ont réalisé une analyse *post hoc* des patients ayant eu de l'Ipilimumab après échappement au Nivolumab (n=12/18) : deux malades ont présenté des réponses partielles (48 semaines et 84+ semaines), deux des réponses mixtes et huit ont progressé. Deux malades sur douze ont nécessité un traitement par des corticostéroïdes et de l'Infliximab pour des effets indésirables coliques.

#### IV. OBJECTIF DE NOTRE ETUDE

Le but de notre étude était d'explorer la tolérance et la survie des patients présentant un mélanome métastatique, traités par Ipilimumab en seconde ligne d'immunothérapie.

## MATERIELS ET METHODES

### I. CONCEPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective et descriptive conduite dans le service de dermatologie de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille.

### II. POPULATION DE MALADES

Nous avons inclus successivement les patients ayant été traités par Ipilimumab (3 mg/kg en intraveineux toutes les 3 semaines) après échec d'un traitement par anti-PD1 reçu dans le cadre des protocoles de recherches CA 209-066<sup>29</sup> ou MK 3475-006<sup>30</sup> pour un mélanome métastatique.

Dans le protocole CA 209-066, les patients étaient traités par du Nivolumab (3 mg/kg, 1 cycle correspondant à 4 cures à J1, J15, J22 et J29). Alors que dans le protocole MK 3475-006 ils recevaient du Pembrolizumab (10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines). Les critères d'inclusion de ces protocoles sont détaillés en Annexe 2.

### III. RECUEIL DES DONNEES

Pour chaque patient, nous avons collecté dans les dossiers médicaux et par le biais du système informatique du CHRU (programme Sillage, Groupement d'Intérêt Public SIB, 4 rue du Professeur Jean Pecker CS 76513 - 35065 RENNES Cedex) à la date du 22 mai 2015 les informations suivantes : l'âge à l'introduction de l'Ipilimumab, le statut de performance selon la classification OMS, le stade du mélanome selon les critères de l'AJCC<sup>37</sup> et l'existence d'une réponse aux traitements précédents. Chaque effet secondaire du traitement par Ipilimumab a été rapporté en indiquant s'il était présent lors du traitement par anti-PD1.

Nous avons exploré la progression de la maladie depuis l'introduction de l'Ipilimumab en utilisant RECIST 1.1 (Annexe 3). Le délai entre l'introduction de l'Ipilimumab et un autre traitement systémique ainsi que la survie entre l'introduction de l'Ipilimumab et la dernière visite médicale ont été pris en compte.

### III. ANALYSE STATISTIQUE

Les survies ont été analysées selon le modèle de Kaplan-Meier avec le logiciel Graphpad Prism 6.0, La Jollia, Californie CA 90125 USA.

## RESULTATS

### I. POPULATION DE MALADES

Sur 29 patients traités par anti-PD1 seulement 8 malades ont eu de l'Ipilimumab en seconde ligne de traitement.

Les caractéristiques des malades sont répertoriées dans le Tableau 2. L'âge des malades variait entre 35 et 83 ans (moyenne de 59,6 ans et médiane de 59 ans). Le statut de performance selon la classification OMS à l'introduction du traitement par Ipilimumab était compris entre 0 et 2. Tous les malades avaient un mélanome métastatique B-RAF non muté de stade 4 selon AJCC<sup>37</sup> (Annexe 4) : 2 patients M1A, 2 patients M1B et 4 patients M1C.

Six malades du protocole MK 3475-006 dont deux ayant reçu du Pembrolizumab toutes les 2 semaines et quatre toutes les 3 semaines ont été inclus. Deux malades du protocole CA 209-006 ayant reçu du Nivolumab ont été inclus. Deux malades sur huit avaient répondu à l'anti-PD1 (3 mois de réponse pour le patient n°3 et 4 mois pour le patient n°7).

### II. EFFICACITE DE L'IPILIMUMAB

Parmi les 4 malades ayant répondu à l'Ipilimumab, un a eu une réponse partielle et trois ont eu des réponses complètes. Le malade n°8 a pu recevoir une 5<sup>ème</sup> injection d'Ipilimumab au sein du protocole Ipilimumab-Radiothérapie par *Gamma Knife*.

Pour le malade n°1 ayant eu une réponse partielle, le délai entre la première injection d'Ipilimumab et l'introduction d'un autre traitement systémique était de 209

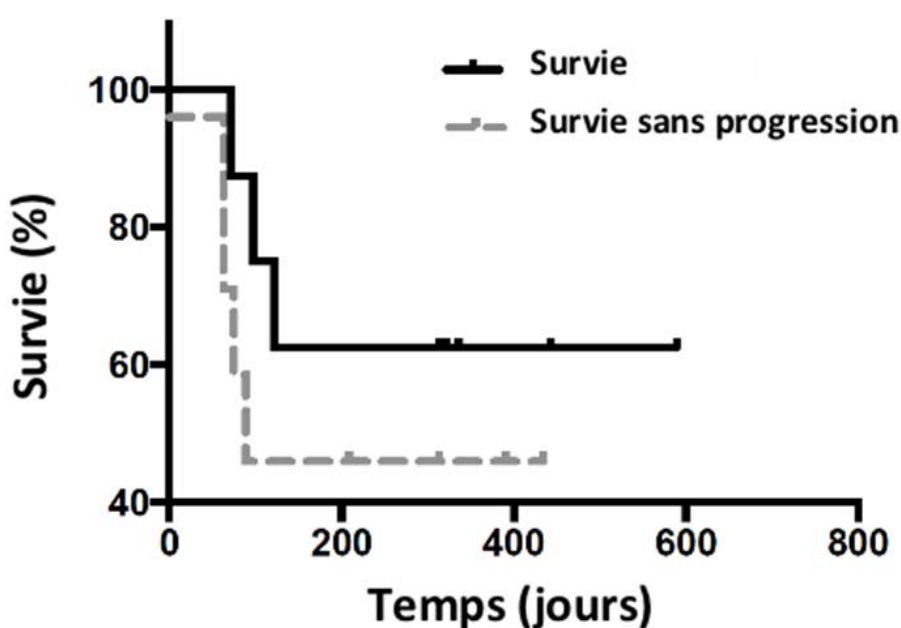
	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe	M	F	F	M	M	M	F	F
Age (années)	83	35	54	54	67	46	62	76
Statut OMS	1	0	1	1	2	0	1	1
Stade 4 du melanome (AJCC)	T4N3M1a	T3aN3M1C	T3N3M1C	T4N0M1B	T4N2 M1a	T4N2M1C	T2N3M1B	T3N1 M1C
Taux de LDH	587 U/L	1447 U/L	NC	NC	NC	195 U/L	320 U/L	NC
Nombre de ligne de traitement à l'introduction de l'ipilimumab	Deux	Deux	Deux	Deux	Deux	Deux	Deux	Deux
Protocole anti-PD1	MK 3475_006	MK 3475_006	MK 3475_006	MK 3475_006	MK 3475_006	MK 3475_006	CA 209-066s	CA 209-066
Délai entre chaque injection	2 semaines	2 semaines	3 semaines	3 semaines	3 semaines	3 semaines	2 semaines	2 semaines
Délai entre la 1ère injection d'anti-PD1 et la 1ère injection d'ipilimumab (en jours)	124	99	168	105	131	147	210	91
Réponse à l'anti-PD1 ?	Non	Non	Oui (3 mois de réponse)	Non	Non	Non	Oui (4 mois de réponse)	Non
Réponse initiale à l'ipilimumab ? (selon RECIST)	RP (-19.38%)	PM	PM	RC	PM	PM	RC	RC
Délai entre la 1ère injection d'ipilimumab et la 1ère injection d'un autre traitement systémique (en jours)	209	Décès à la 3ème cure d'ipilimumab	69	En cours	113	64	En cours	391
Survie entre l'introduction de l'ipilimumab et la dernière visite (jours)	328	63	89	435+	114	306	314+	581

**Tableau 2 : Caractéristiques de la population à l'initiation de l'ipilimumab et réponse au traitement.**

RP : Réponse partielle ; RC : Réponse complète ; PM : Progression de la maladie ; NE : non évaluable ; F : Femme ; H : Homme

jours. Pour les malades ayant eu une réponse complète, cette période était de 391 jours pour le patient n°8. Pour les patients n°4 et n°7, l'effet de l'Ipilimumab était encore en cours lors du recueil et aucun traitement n'avait été introduit.

La survie entre l'introduction de l'Ipilimumab et la dernière visite médicale pour le répondeur partiel n°1 était de 328 jours et pour les répondeurs complets respectivement n°7, 4 et 8 de 314, 435 et 581 jours avec une médiane de survie de 414 jours (Tableau 2, Figure 6 et 7).

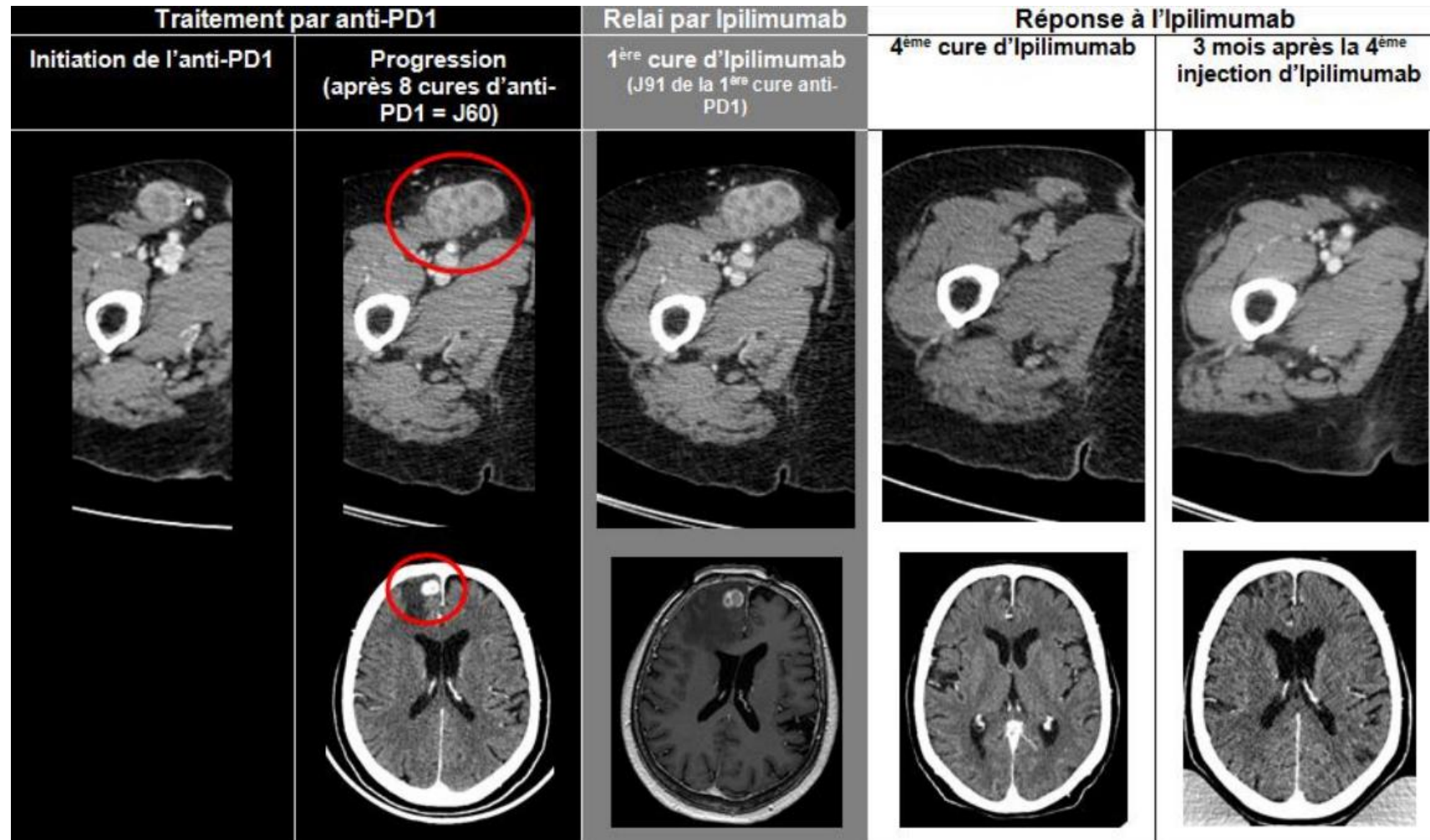


**Figure 6 :** Survie (entre l'introduction de l'ipilimumab et la dernière visite) et survie sans progression des 8 malades.

### III. TOLERANCE DE L'IPILIMUMAB

Deux malades n°4 et n°5 ont présenté une pancytopenie de régression spontanée à 1 mois de l'arrêt de l'Ipilimumab. Le malade n°7 a présenté une chorioretinite de grade 3 entraînant un arrêt de l'Ipilimumab et l'administration de 2 bolus de Solumédrol 1mg/kg suivi d'un traitement par corticothérapie orale jusqu'à disparition des symptômes.





**Figure 7 :** Réponse complète illustrée du malade n°8

- Sous anti-PD1 : progression d'une métastase inguinale droite et apparition d'une métastase frontale droite.
- Sous Ipilimumab : régression de la métastase inguinale et frontale.

## DISCUSSION

### I. APPORT DE NOTRE TRAVAIL

L'utilisation de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1 a été évaluée chez huit malades de notre service. Quatre patients ont répondu à l'Ipilimumab : un a eu une réponse partielle et trois ont eu une réponse complète, dont deux perdurent encore.

Un malade seulement a présenté une chorioretinite de grade 3 nécessitant l'arrêt de l'Ipilimumab.

#### A. Tolérance : effet de l'anti-PD1 ou de l'Ipilimumab ?

A notre connaissance, la chorioretinite n'a jamais été rapportée sous immunothérapie par Ipilimumab ou anti-PD1.

D'autres toxicités oculaires ont été décrites avec l'Ipilimumab comme des uvéites, des hyalites, des photophobies, des baisses d'acuité visuelle ainsi que des larmoiements douloureux. Un potentiel lien entre cet effet secondaire et l'utilisation séquentielle de l'anti-PD1 puis de l'Ipilimumab peut être suspecté. Il peut également s'agir d'un effet secondaire strictement lié à l'Ipilimumab.

*Weber et al.*<sup>36</sup> décrivait deux colites chez douze malades traités par Ipilimumab après anti-PD1 ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes et Infliximab. Devant l'utilisation croissante de cette séquence, des rapports plus approfondis des effets indésirables seront établis. Cela souligne l'importance de la déclaration de ces effets afin de mieux les appréhender, les surveiller et les traiter.

## B. Efficacité : effet de l'anti-PD1 ou de l'Ipilimumab ?

Différents types de réponses aux immunothérapies existent :

- une réponse conventionnelle avec une diminution de la masse tumorale progressive,
- une réponse lente et constante de la masse tumorale,
- une réponse après augmentation initiale de la masse tumorale,
- une réponse après apparition de nouvelles lésions.

Il existe donc des réponses tardives aux immunothérapies, même après une augmentation initiale de la masse tumorale. Un effet retardé des anti-PD1 de 24 semaines a été rapporté parmi 2 malades sur 38 avec le Nivolumab<sup>29</sup> et 2 malades sur 84 avec le Pembrolizumab<sup>35</sup>. Ces effets retardés sont cependant rares, incluant environ 1 à 5 % des répondeurs complets.

Dans notre étude, sur les quatre malades ayant répondu à l'Ipilimumab, le malade n°7 a initialement répondu à l'anti-PD1 (4 mois de réponse) puis a évolué. Lors du recueil des données, la réponse à l'Ipilimumab de ce malade perdurait ce qui laisse peu probable l'existence d'un effet retardé de l'anti-PD1. Pour les trois autres malades n°1, 4 et 8 qui n'ont pas répondu à l'anti-PD1, la première cure d'Ipilimumab était séparée de la première cure d'anti-PD1 par 17,7, 15 et 13 semaines respectivement. La réponse à l'Ipilimumab était courte pour les malades n°1 (répondeur partiel) et n°8 : respectivement 25 semaines (réponse lente avec progression du mélanome, actuellement en vie sous Temozolomide) et 52 semaines (décédé après un traitement par Dacarbazine). Ainsi nous ne pouvons exclure un effet retardé ou synergique de l'anti-PD1. Cependant la progression de la maladie a été objectivée deux fois à un mois d'intervalle avant de débiter le traitement par Ipilimumab (évaluation clinique et/ou scannographique objectivant la progression puis une seconde à l'introduction de l'Ipilimumab). De plus deux réponses n°4 et 7 sont encore en cours. Ces deux dernières observations sont en faveur d'un effet de l'Ipilimumab seul.

## II. LA PLACE DE L'ASSOCIATION IPILIMUMAB ET RADIOTHERAPIE

Cette étude a inclus différents schémas de traitement du fait de son caractère rétrospectif et le malade n°8 a bénéficié d'une immunothérapie associée à de la radiochirurgie par Gamma-Knife. La radiothérapie a probablement joué un rôle en faveur de la prolongation de la survie.

La radiothérapie permet la destruction locale de la tumeur en créant des dommages de l'ADN des cellules tumorales tout en minimisant les effets sur les cellules saines. Elle induit également un effet anti-inflammatoire et permet d'induire des réponses systémiques immunologiques anti-tumorales. En effet, alors que de petites doses d'irradiation permettent d'obtenir un effet anti-inflammatoire, des doses plus importantes (> 1 Gy) appliquées en radiothérapie sont capables de stimuler le système immunitaire de nombreuses façons <sup>38</sup> :

- augmentation de l'expression de CMH de classe 1 qui permet d'accélérer la reconnaissance et la mort des cellules irradiées par les lymphocytes T et NK,
- augmentation des chémokines activant les lymphocytes T et accélérant leur recrutement dans la tumeur,
- augmentation de la production d'interféron Gamma créant un microenvironnement bénéfique pour les cellules lymphocytaires T.

L'effet abscopal a été décrit initialement par Nobler en 1969 chez un patient traité pour un lymphome<sup>39</sup> comme étant un phénomène immunitaire permettant la régression des métastases situées à distance du champ d'irradiation. Ce sont des « effets systémiques médiés par le système immunitaire ». Cependant dans la plupart des cas, la radiothérapie n'est pas suffisante pour permettre une guérison, d'où l'intérêt de l'association à d'autres thérapies telles que l'immunothérapie.

En effet des études précliniques sur la souris dans le cancer du sein ont objectivé une inhibition de la croissance tumorale lorsqu'il était administré un anti-CTLA 4 associé à de la radiothérapie fractionnée : effet abscopal non constaté lors d'une seule irradiation de 20 Gray et nettement meilleur avec une radiothérapie de 3 fois 8 Gray contre 5 fois 6 Gray. Parallèlement à ces constatations cette équipe a mis en évidence

une augmentation de l'infiltration de la tumeur par des lymphocytes T CD4, CD8 et de l'interféron Gamma après réalisation du traitement combiné par radiothérapie et anti-CTLA 4 par rapport à la radiothérapie seule<sup>40</sup>.

*Postow et al.*<sup>41</sup> ont décrit le premier cas d'un phénomène immunitaire systémique chez un malade ayant un mélanome métastatique échappant à un traitement par Ipilimumab et nécessitant une radiothérapie palliative d'une masse para-vertébrale (au total 2850 cGy administrés en 3 fractions). Cinq mois après la radiothérapie, les lésions traitées ou non par radiothérapie ont régressé et la maladie était stable à 10 mois de la radiothérapie. Plusieurs cas ont été ensuite recensés dans la littérature dont une série décrite par *Grimaldi et al.*<sup>42</sup> rapportant 52 % d'effets abscopaux chez les malades recevant une thérapie initiale par Ipilimumab suivie d'une radiothérapie localisée. Sur 21 malades, 13 ont reçu de la radiothérapie sur des lésions cérébrales et 8 sur des sites extra-cérébraux. La médiane de survie des 11 malades ayant eu une réponse abscopale était de 22,4 mois (de 2,5 à 50,3 mois) versus 8,3 mois sans réponse abscopale.

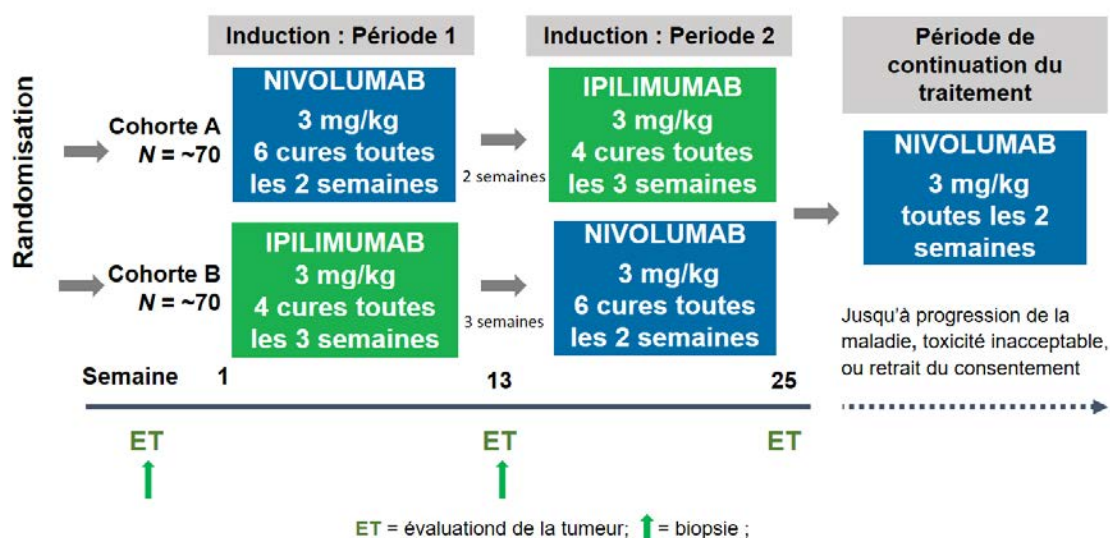
Concernant les métastases cérébrales, la radiation augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et induit la présentation des antigènes tumoraux aux cellules lymphocytaires T<sup>43</sup>. *Silk et al.*<sup>44</sup> objectivent dans une étude rétrospective une augmentation de la médiane de survie de malades ayant reçu de l'Ipilimumab associé à la radiothérapie contre l'Ipilimumab seul : respectivement de 18,3 mois (IC 95% [8,1 -25,5]) contre 5,3 mois (IC95% [4 -7,6]) ( $p=0,002$ ) et celle-ci se majore si les malades ont bénéficié d'une radiochirurgie stéréotaxique : 19,9 mois contre 4 mois respectivement (HR=0,31).

Toutes ces études valident l'observation clinique du cas n°8 qui a une survie plus longue que les autres malades. Néanmoins une limite majeure de notre travail reste son manque de puissance compte tenu du faible effectif. Enfin, le caractère rétrospectif du travail entraîne la comparaison de patients n'ayant pas eu les mêmes traitements systémiques ou ayant eu des traitements conjugués à l'immunothérapie (radiothérapie).

### III. RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ESSAI CHECK MATE 064

A Vienne lors de l'European Society For Medical Oncology ont été présentés le 27 septembre 2015 les résultats préliminaires de l'essai de phase 2 *Check Mate* 064 (NCT01783938) évaluant chez les malades atteints d'un mélanome métastatique non résecable l'efficacité et la tolérance des immunothérapies séquentielles : Nivolumab suivi de l'Ipilimumab versus Ipilimumab suivi du Nivolumab.

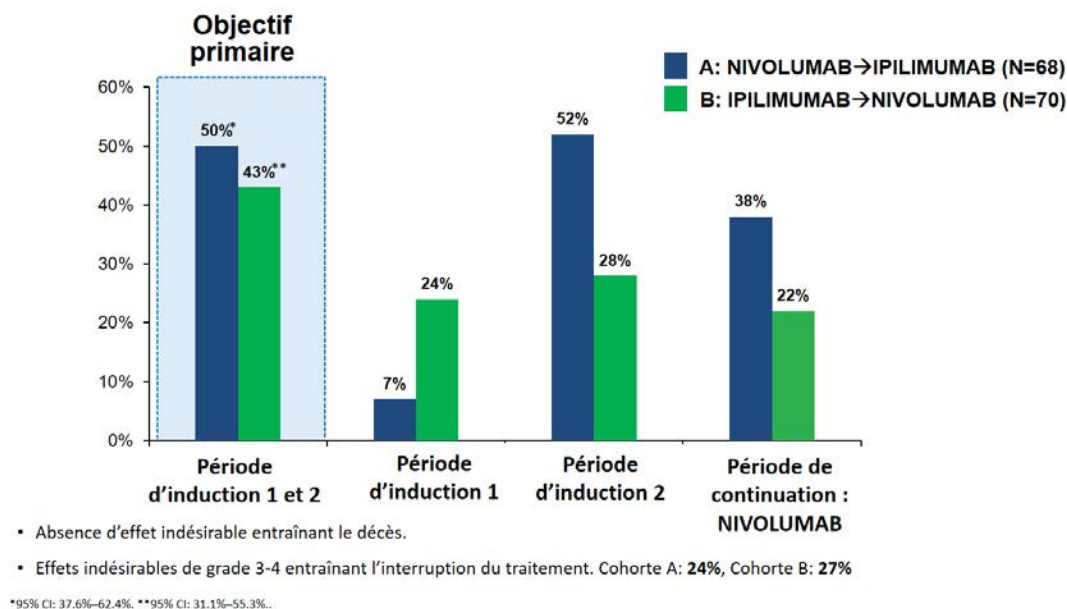
Dans cet essai, 140 patients de 9 centres ont été inclus et randomisés 1:1. La cohorte A (n=68) réalise la séquence Nivolumab puis Ipilimumab. Il a été réalisé en induction six cycles intraveineux de 3 mg/kg de Nivolumab toutes les 2 semaines suivi de quatre cycles d'Ipilimumab intraveineux 3 mg/kg toutes les 4 semaines. La cohorte B (n= 70) réalise la séquence inverse Ipilimumab puis Nivolumab. Lors de la période de continuation, les deux cohortes ont pu recevoir le Nivolumab par voie intraveineuse à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. (Figure 8)



**Figure 8 : Conception de l'étude CHECK MATE 064 de la phase d'induction à la période de continuation des cohortes A et B**

Les effets indésirables de grade 3 à 5 ont touché respectivement 50 % des malades de la cohorte A et 42,9 % des malades de la cohorte B (Figure 9). Les effets secondaires survenaient pour la majeure partie d'entre eux entre la semaine 13 et 25

après le relais de la première immunothérapie et donc lorsque les deux immunothérapies ont été administrées.



**Figure 9 : Effets indésirables (%) lors des périodes d'induction et de continuation.**

A la 25<sup>ème</sup> semaine, le taux de réponse (selon RECIST 1.1) chez les malades ayant un mélanome métastatique non résécable était de 41,2 % (IC95% [29.4 - 53.8]) pour la séquence Nivolumab suivi de l'Ipilimumab versus 20.0% (IC 95% [11.4 - 31.3]) chez les malades recevant l'Ipilimumab suivi du Nivolumab. Aucune réponse complète n'ait été encore observée.

Ces résultats préliminaires laissent suggérer qu'il existe une efficacité supérieure de la séquence Nivolumab puis Ipilimumab versus Ipilimumab puis Nivolumab avec un taux d'effets secondaires similaires. Ces résultats apportent des taux de réponses inférieurs de l'immunothérapie séquentielle Nivolumab puis Ipilimumab par rapport à un traitement conjugué Ipilimumab et Nivolumab avec un taux d'effets indésirables similaires.

## CONCLUSION

Nous rapportons quatre réponses dont trois complètes et une partielle de l'Ipilimumab après traitement par anti-PD1 dans le traitement du mélanome métastatique ainsi qu'une chorio-rétinite de grade 3 n'ayant jamais été décrite sous immunothérapie en monothérapie.

Les résultats définitifs de l'essai *CHECKMATE* 064 permettront de conclure sur les schémas séquentiels optimaux d'immunothérapies actuellement disponibles dans le traitement du mélanome métastatique non résecable. Une étude multicentrique de phase 2 (à laquelle a participé la patiente n°8) sur la combinaison Ipilimumab plus une radiochirurgie stéréotaxique dans le mélanome avec métastases cérébrales nous apportera des données complémentaires sur l'effet abscopal obtenu lors de ces associations thérapeutiques (Numéro EUDRACT : 2012-000852-32).

En attendant ces résultats, il est essentiel d'encadrer la surveillance de nos malades recevant ces immunothérapies. En effet notre étude et les résultats préliminaires de l'étude *CHECK MATE* confirment un taux d'effets indésirables de grade 3-4 non négligeable, pouvant être atypiques, et non décrits dans les précédentes études sur ces immunothérapies employées en monothérapie.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014; 62:95-108.
2. Korn, EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:527–534.
3. McCarthy JT. ABCDs of Melanoma. *Cutis*. 1995; 26:56-313.
4. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ*. 1990; 301:1005–1006.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2005; 41:45–60.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2005; 41:28–44.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2005; 41:2040–2059.
8. Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. *Human Malignant Melanoma*. Grune & Stratton. 1979.
9. Belaïch S. Histological risk factors of isolated primary melanoma. *Ann Dermatol Venereol*. 1995; 122:276–278.
10. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417:949–954.
11. Yaman B, Kandiloglu G, Akalin T. BRAF-V600 Mutation Heterogeneity in Primary and Metastatic Melanoma: A Study With Pyrosequencing and Immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 2015.
12. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, et al. Next Generation of Immunotherapy for Melanoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3445–3455.
13. Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2014; 26:237–244.
14. Schallreuter KU, Levenig C, Berger J. Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica*. 1991; 183:239–245.

15. Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2015; 21:1–7.
16. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:8372–8377.
17. Boasberg PD, Hoon DSB, Piro LD, et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:2658–2663.
18. Byrne KT, Turk MJ. New perspectives on the role of vitiligo in immune responses to melanoma. *Oncotarget.* 2011; 2:684–94.
19. Richards JM, Mehta N, Ramming K, et al. Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1992; 10:1338–1343.
20. O'Reilly ZF, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65:253–261.
21. Donahue T, Lee CY, Sanghvi A, et al. Immunosuppression is an independent prognostic factor associated with aggressive tumor behavior in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:461–466.
22. Routier E, Robert C, Mateus C. Immunotherapies and melanoma. *Bull Cancer.* 2014; 101 Suppl 2:13–24.
23. Ghiringhelli F, Zitvogel L. Vaccine strategies against melanoma. *Med Sci.* 2006; 22:183–187.
24. Clark WH, Elder DE, Guerry D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81:1893–1904.
25. Wimmers F, Schreiber G, Sköld AE, et al. Paradigm Shift in Dendritic Cell-Based Immunotherapy: From in vitro Generated Monocyte-Derived DCs to Naturally Circulating DC Subsets. *Front Immunol.* 2014; 5:165.
26. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer.* 2013; 100:601–610.
27. Lebbe C, Weber JS, Maio M, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol.* 2014; 25:2277–2284.
28. Hutchinson L. Immunotherapy: CheckMate—has nivolumab beaten melanoma? *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12:310–310.
29. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372:320–330.

30. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372:2521–2532.
31. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364:2517–2526.
32. Errico A. Melanoma: CheckMate 067—frontline nivolumab improves PFS alone or in combination with ipilimumab. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12:435–435.
33. 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*. 2015; 16:375–384.
34. Madore J, Vilain RE, Menzies AM, et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28:245–253.
35. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384:1109–1117.
36. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31:4311–4318.
37. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199–6206.
38. Derer A, Deloch L, Rubner Y, et al. Radio-Immunotherapy-Induced Immunogenic Cancer Cells as Basis for Induction of Systemic Anti-Tumor Immune Responses - Pre-Clinical Evidence and Ongoing Clinical Applications. *Front Immunol*. 2015; 6:505.
39. Nobler MP. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. *Radiology*. 1969; 93:410–412.
40. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:5379–5388.
41. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 366:925–931.
42. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2014; 3:28780.
43. Cao Y, Tsien CI, Shen Z, et al. Use of magnetic resonance imaging to assess blood-brain/blood-glioma barrier opening during conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4127–4136.

44. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013; 2:899–906.

**Annexe 2 : CRITERES D'INCLUSION DES ETUDES :****MK 3475-006 :**

- Age  $\geq$  18 ans
- Mélanome de stade III ou IV non résecable, histologiquement prouvé autre que rétinien
- Absence de métastase cérébrale active
- Pas d'antécédent d'auto-immunité
- Moins de 2 traitements systémiques préalables, autres qu'anti-CTLA-4, PD-1 ou PD-L1
- Statut B-RAF V600 muté ou non
- Score ECOG compris entre 0 et 1
- Fragment de lésion tumorale disponible pour tester l'expression de PD-L1

**CA 209-066 :**

- Age  $\geq$  18 ans
- Mélanome de stade III ou IV non résecable, histologiquement prouvé, autre que rétinien, non traité
- Absence de métastase cérébrale active
- Pas d'antécédent d'auto-immunité
- Statut B-RAF non muté
- Score ECOG compris entre 0 et 1
- Fragment de lésion tumorale disponible pour tester l'expression de PD-L1

## Annexe 3 : RECIST 1.1

### Critères RECIST version 1.1

#### Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

"New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; Eur J Cancer , 45 ( 2009 ) 228 –247.

#### Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

##### Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ♦  $\geq 10$  mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ♦  $\geq 10$  mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- ♦ 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- ♦ Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe  $\geq 15$  mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

##### Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est  $\geq 10$  mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

##### Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.** La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est  $\geq 15$  mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

##### Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

**Critères de réponse au traitement :****Lésions cibles :**

**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*.

*Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son 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  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (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.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

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

**Lésions non-cibles**

**Réponse complète :** Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

**Réponse incomplète - Stabilisation :** Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

**Progression :** Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

**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	Non	=	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

Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée

**Lésions osseuses :**

- ◆ l'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses
- ◆ Les lésions osseuses de type lytique ou de type mélangé lytique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

**Lésions kystiques :**

- ◆ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)
- ◆ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut. Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférablement choisies comme lésion cible.

**Lésions préalablement traitées localement :**

- ◆ Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.



**Annexe 4 : CRITERES AJCC**



**Definitions**

**Primary Tumor (T)**

- Tx** Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Melanoma in situ
- T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- T2** Melanomas 1.01–2.0 mm
- T3** Melanomas 2.01–4.0 mm
- T4** Melanomas more than 4.0 mm

**NOTE:** a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm<sup>2</sup>, as shown below:

T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS/MITOSSES
<b>T1</b>	≤1.0	a: w/o ulceration and mitosis <1/mm <sup>2</sup> b: with ulceration or mitoses ≥1/mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	1.01–2.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
<b>T3</b>	2.01–4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
<b>T4</b>	>4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration

**Regional Lymph Nodes (N)**

- Nx** Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example, previously removed for another reason)
- N0** No regional metastases detected
- N1–3** Regional metastases based upon the number of metastatic nodes and presence or absence of intralymphatic metastases (in transit or satellite metastases)

**NOTE:** N1–3 and a–c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	NO. OF METASTATIC NODES	NODAL METASTATIC MASS
<b>N1</b>	1 node	a: micrometastasis <sup>1</sup> b: macrometastasis <sup>2</sup>
<b>N2</b>	2–3 nodes	a: micrometastasis <sup>1</sup> b: macrometastasis <sup>2</sup> c: in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
<b>N3</b>	4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic node(s)	



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



**Distant Metastasis (M)**

- M0** No detectable evidence of distant metastases
- M1a** Metastases to skin, subcutaneous, or distant lymph nodes
- M1b** Metastases to lung
- M1c** Metastases to all other visceral sites or distant metastases to any site combined with an elevated serum LDH

**NOTE:** Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	SERUM LDH
<b>M1a</b>	Distant skin, subcutaneous, or nodal mets	Normal
<b>M1b</b>	Lung metastases	Normal
<b>M1c</b>	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS							
Clinical Staging <sup>3</sup>				Pathologic Staging <sup>4</sup>			
Stage	T	N	M	Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	≥ N1	M0	IIIA	T1–4a	N1a	M0
					T1–4a	N2a	M0
				IIIB	T1–4b	N1a	M0
					T1–4b	N2a	M0
					T1–4a	N1b	M0
					T1–4a	N2b	M0
					T1–4a	N2c	M0
				IIIC	T1–4b	N1b	M0
					T1–4b	N2b	M0
					T1–4b	N2c	M0
					Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

**Notes**

- <sup>1</sup> Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy and completion lymphadenectomy (if performed).
- <sup>2</sup> Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed by therapeutic lymphadenectomy or when nodal metastasis exhibits gross extracapsular extension.
- <sup>3</sup> Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.
- <sup>4</sup> Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 or Stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Copyright © 2009 American Joint Committee on Cancer - Printed with permission from the AJCC.

## Annexe 5 : POSTER P329 ACCEPTE AUX JOURNEES DERMATOLOGIQUES DE PARIS 2015

### L'Ipilimumab dans les mélanomes métastatiques résistant aux anti-PD1 : à propos de 8 observations.

P329



A. Jacobsoone-Ulrich<sup>1</sup>, P. Jamme<sup>1</sup>, S. Alkeraye<sup>1</sup>, V. Dzwiniel<sup>1</sup>, E. Faure<sup>2</sup>, C. Templier<sup>1</sup>, L. Mortier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, Hôpital Claude-Huriez, CHRU Lille, France  
<sup>2</sup> Unité des maladies infectieuses, Pavillon Fourmier, CHRU Lille, France  
<sup>3</sup> Université de Lille 2, Lille, France.

#### Introduction

Les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont conduit à une amélioration de la survie et de la qualité de vie des malades ayant un mélanome métastatique. Alors que nous avons des données sur l'utilisation des anti-PD 1 après Ipilimumab, nous en avons beaucoup moins sur le schéma inverse. Le but de notre étude était d'explorer la tolérance et la survie de l'Ipilimumab prescrit en seconde ligne d'immunothérapie chez des patients ayant un mélanome métastatique échappant à un traitement par anti PD1.

#### Matériel et méthodes

Etude épidémiologique et descriptive conduite dans le service de dermatologie du CHRU de Lille, rapportant les malades (issus des protocoles CA 209-006 et MK 3475-006) pris en charge pour un mélanome métastatique ayant bénéficié d'un traitement par Ipilimumab après échappement à un traitement par anti PD1 en première ligne. Nous avons évalué l'extension de la maladie depuis la première cure d'Ipilimumab (selon RECIST), le temps entre la première cure d'Ipilimumab et la 1ère ligne d'un autre traitement systémique et la survie globale (entre l'introduction d'Ipilimumab et la dernière visite).

#### Résultats

Sur 29 malades inclus dans les protocoles CA 209-006 et MK 3475-006, huit ont bénéficié d'un traitement par Ipilimumab. Quatre malades ont répondu à l'Ipilimumab : une réponse partielle et trois réponses complètes (dont une seule ayant récidivé). Pour ces patients le temps entre la 1ère cure d'Ipilimumab et un autre traitement systémique allait de 209 à 391 jours et la survie globale allait de 314 à 581 jours. Concernant les effets indésirables, 2 malades ont présenté une pancytopenie de grade 2 résolutive spontanément 1 mois après la 4ème cure d'Ipilimumab et un malade a présenté une chorioretinite de grade 3 ayant nécessité l'arrêt de l'Ipilimumab et un traitement par corticothérapie intraveineuse relayée per os jusqu'à rémission complète des symptômes.

Figure 1 : Survie globale et sans progression des 8 patients

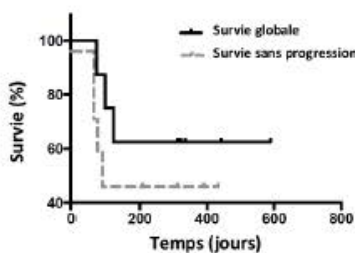
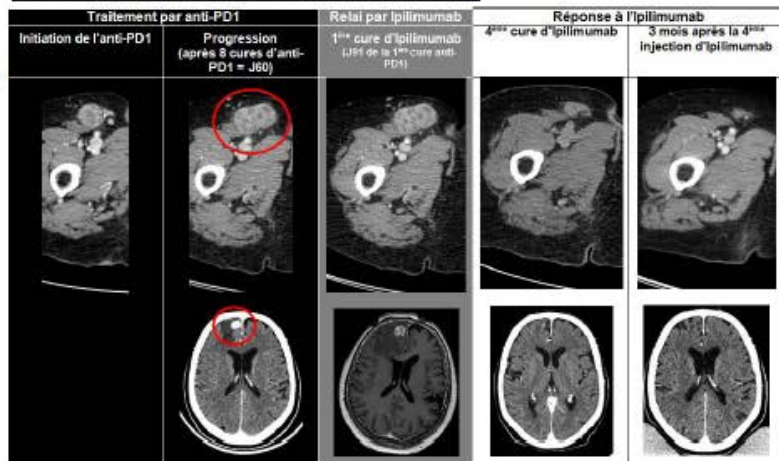


Figure 2 : Evolution métastatique radiologique d'un patient répondeur complet



#### Discussion

Nous observons dans notre cohorte 4 réponses à l'Ipilimumab après échec des anti-PD1. Bien que nous ne puissions pas exclure une réponse tardive à l'anti PD1, la progression rapide tumorale sous cette immunothérapie, objectivée à plusieurs reprises, suggère une réponse à l'Ipilimumab plutôt qu'à l'anti-PD1. Par ailleurs, la chorioretinite de grade 3 est un effet indésirable inhabituel qui suggérerait un lien avec cette séquence thérapeutique même si nous ne pouvons exclure un effet secondaire lié à l'Ipilimumab seul.

#### Conclusion

Nous rapportons dans notre série de 8 malades traités pour un mélanome métastatique ayant échappé à l'anti PD1, une efficacité de l'Ipilimumab chez 4 malades et un effet indésirable atypique : une chorioretinite de grade 3.

**Auteur : JACOBSONNE-ULRICH Aurélie**

**Date de Soutenance : 11 Janvier 2016**

**Titre de la Thèse : L'Ipilimumab dans le traitement des mélanomes métastatiques réfractaires aux anti-PD1 (anti-programmed death 1) : à propos de 8 observations.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie**

**Mots-clés : mélanome, métastatique, immunothérapie, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab.**

**Résumé :**

**Contexte.** Les thérapies ciblées et l'immunothérapie dans le traitement du mélanome métastatique ont conduit à une nette amélioration de la survie et de la qualité de vie des malades. Les anti-PD1 ont été développés après l'obtention de l'AMM de l'Ipilimumab en première ligne dans les mélanomes métastatiques B-RAF sauvages. Les essais concernant les anti-PD1 réalisés dès 2012 ont ainsi été élaborés chez les malades réfractaires à l'Ipilimumab ou en comparaison à l'Ipilimumab dans le cadre d'essais de phase 3. Il existe donc des données concernant la séquence Ipilimumab puis anti-PD1. En revanche il n'existe que peu de données sur la séquence inverse. Le but de notre étude était d'évaluer la tolérance et la survie des patients traités par Ipilimumab en seconde ligne d'immunothérapie dans le mélanome métastatique après un traitement par anti-PD1.

**Méthode.** Etude épidémiologique rétrospective et descriptive menée dans le service de dermatologie de l'hôpital Claude Huriez au CHRU de Lille portant sur les malades ayant reçu de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1. L'évolution de la maladie depuis l'introduction de l'Ipilimumab a été évaluée grâce au RECIST 1.1. Le délai entre l'introduction de l'Ipilimumab et un autre traitement systémique puis la survie entre l'introduction de l'Ipilimumab et la dernière visite médicale ont été pris en compte.

**Résultats.** Les effets de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1 ont été évalués chez huit malades. Quatre patients ont répondu à l'Ipilimumab : trois ont présenté une réponse complète et un une réponse partielle. Pour ces patients, la période entre la première injection d'Ipilimumab et un autre traitement systémique ainsi que la survie étaient respectivement comprises entre 209 et 391 jours et entre 314 et 581 jours. Un patient a présenté une chorioretinite de grade 3 qui est à notre connaissance une toxicité non décrite de l'Ipilimumab ou des anti-PD1.

**Conclusion.** Nous avons décrit une efficacité de l'Ipilimumab après un traitement par anti-PD1 dans le mélanome métastatique chez huit malades. Plusieurs études comparatives sont en cours et leurs résultats seront nécessaires pour optimiser notre stratégie thérapeutique.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Emmanuel Delaporte**

**Assesseurs : Professeurs Arnaud Scherpereel et Laurent Mortier, Docteurs Arnaud Mirabel et Carole Templier**