

UNIVERSITE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de la poursuite de l'immunothérapie sur la morbi-mortalité de patients atteints de mélanome métastatique en progression**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021 à 16 heures

Au Pôle Formation

**Par Camille MACAIRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE**

**Madame le Docteur Licia TOUZET**

**Monsieur le Docteur Nicolas SENA**

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur Chloé PROD'HOMME-PRUVOT**

---

## **AVERTISSEMENT**

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



## LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
DC	Décès
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Evt	Événement
FDA	Food and Drug Administration
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
iRECIST	Immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
LDH	Lactate DésHydrogénase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Risque Relatif

Se	Sensibilité
Spe	Spécificité
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TNF	Tumor Necrosis Factor
UNL	Upper Normal Limit
UV	UltraViolet
Vs	Versus

## Table des matières

RESUME.....	14
GENERALITES.....	15
INTRODUCTION.....	16
1. Le mélanome.....	16
1.1. Epidémiologie.....	16
1.2. Facteurs de risque.....	17
1.3. Diagnostic.....	20
1.4. Classification anatomo-clinique.....	21
1.5. Bilan d'extension.....	22
1.6. Classification.....	22
1.7. Facteurs pronostiques.....	23
2. Prise en charge du mélanome métastatique non résecable.....	23
3. L'immunothérapie.....	25
3.1. Les principes.....	25
3.2. Données de survie.....	26
3.3. Réponse sous immunothérapie.....	28
3.4. Evaluation de la réponse tumorale sous immunothérapie.....	28
3.5. Effets secondaires.....	31
3.6. Qualité de vie et immunothérapie.....	32
3.7. Conditions d'arrêt des immunothérapies.....	33
4. Intégration des soins palliatifs en onco-dermatologie.....	34
4.1. Concept des soins palliatifs et des soins palliatifs précoces.....	34
4.2. Fin de vie et mélanome métastatique.....	37
4.3. Immunothérapie et soins palliatifs précoces.....	38
5. Problématique.....	39
5.1. Organisation des soins.....	39
5.2. Eléments en faveur de la poursuite de l'immunothérapie.....	39
5.3. Doutes sur la poursuite de l'immunothérapie.....	40
5.4. Bouquet d'études.....	41
MATERIELS ET METHODES.....	43
1. Objectifs.....	43

2. Population.....	43
3. Recueil de données.....	44
4. Analyses statistiques.....	44
RESULTATS.....	46
1. Caractéristiques initiales.....	46
1.1. Caractéristiques des patients.....	46
1.2. Caractéristiques de la dernière ligne de traitement.....	48
1.3. Modes de réponse à l’immunothérapie.....	48
2. Objectif principal.....	49
3. Objectifs secondaires.....	50
3.1. Effets indésirables sous immunothérapie.....	50
3.2. Hospitalisation après progression.....	51
3.3. Administration du traitement par immunothérapie proche du décès.....	52
3.4. Prise en charge palliative.....	52
3.5. Survie globale à partir du début de la dernière ligne de traitement.....	52
DISCUSSION.....	53
1.A. Impact de la poursuite de l’immunothérapie à la progression.....	53
1.B. Comparaison avec la littérature.....	54
2.A. Prise en charge lors de la fin de vie.....	56
2.B. Analyse des résultats au regard des études qualitatives.....	59
CONCLUSION.....	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	62
ANNEXES.....	74

## RESUME

**Introduction :** La survie des malades atteints d'un mélanome métastatique s'est considérablement allongée à l'ère de l'immunothérapie. Toutefois une partie des patients ne répond pas à cette thérapeutique. L'absence d'alternative curative conduit dans certains cas à proposer une poursuite de l'immunothérapie malgré la progression sous ce traitement. Cette pratique est fondée sur l'hypothèse que continuer l'administration des cures permettrait un ralentissement de la propagation de la maladie. Cependant la poursuite de l'immunothérapie n'est pas sans conséquence en raison du risque d'effets indésirables et de la répercussion sur la démarche palliative en fin de vie. Le but de cette étude est d'évaluer la morbi-mortalité à continuer l'immunothérapie malgré la progression chez des patients atteints de mélanome métastatique.

**Matériels et méthodes :** Cette étude est rétrospective, multicentrique et cas-témoins. Les résultats sont issus de la base de données MELBASE, incluant plusieurs centres hospitaliers français. Les patients sélectionnés sont ceux atteints d'un mélanome métastatique progressant sous dernière ligne d'immunothérapie. Deux groupes sont comparés, ceux poursuivant cette thérapeutique (cas) et ceux l'arrêtant (témoins). L'objectif principal de cette thèse est de comparer la survie globale entre les deux groupes. Les objectifs secondaires sont d'étudier le taux de toxicité sévère sous immunothérapie, le nombre de jours d'hospitalisation et la collaboration avec les équipes spécialisées de soins palliatifs.

**Résultats :** La survie globale à partir de la progression est en médiane de 4,2 mois pour les cas (2,6-6,27) et de 1,3 mois (0,95-1,74) pour les témoins. Dans le groupe poursuite 15 patients (20,8%) ont eu une toxicité de grade supérieur ou égal à 3 et dans le groupe arrêt 8 patients (16,6%). Le nombre de jours d'hospitalisation après la progression est en médiane de 19 jours (12-28) pour les cas et de 14 jours en médiane (10-23) pour les témoins. 64,6 % des témoins contre 43,1 % des cas ont bénéficié d'une prise en charge par une équipe de soins palliatifs.

**Conclusion :** La survie globale semble augmenter dans le groupe poursuite après prise en compte des facteurs pronostiques sans entraîner de sur-risque. Cette stratégie de traitement pourrait avoir un impact bénéfique sur la cinétique d'évolution de la maladie. La prise en charge conjointe avec les soins palliatifs lors de la poursuite du traitement actif n'est pas exclue et est réalisée pour près de la moitié des patients.



## **GENERALITES**

Le mélanome est une tumeur maligne du système pigmentaire impliquant la dégénérescence des mélanocytes.

Nettement moins fréquent que les carcinomes cutanés, il est plus dangereux du fait de son fort potentiel métastatique.

Malgré l'émergence de nouvelles thérapeutiques, la survie reste limitée au stade métastatique, amenant les soignants à s'interroger sur la proportionnalité des traitements durant cette phase du soin.

Ce travail étudie la survie et la morbidité des patients atteints de mélanome métastatique chez qui le traitement par immunothérapie est poursuivi malgré échappement thérapeutique en comparaison aux patients qui l'arrête.

# INTRODUCTION

## 1. Le mélanome

### 1.1. Epidémiologie

En France métropolitaine selon les données de l'année 2018 (1) :

Le mélanome cutané représente 3 à 4% des cancers incidents et 1,2% des décès par cancer.

Avec 15 513 nouveaux cas, le mélanome cutané se situe, en terme de fréquence des cancers, au 6eme rang chez la femme et au 8eme rang chez l'homme.

Le nombre de décès a été porté à 1 975.

Les taux de mortalité sont respectivement de 1,7 chez l'homme et 1,0 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,7).

Les âges médians au diagnostic et au décès sont respectivement de 66 et 71 ans chez l'homme et de 60 et 73 ans chez la femme.

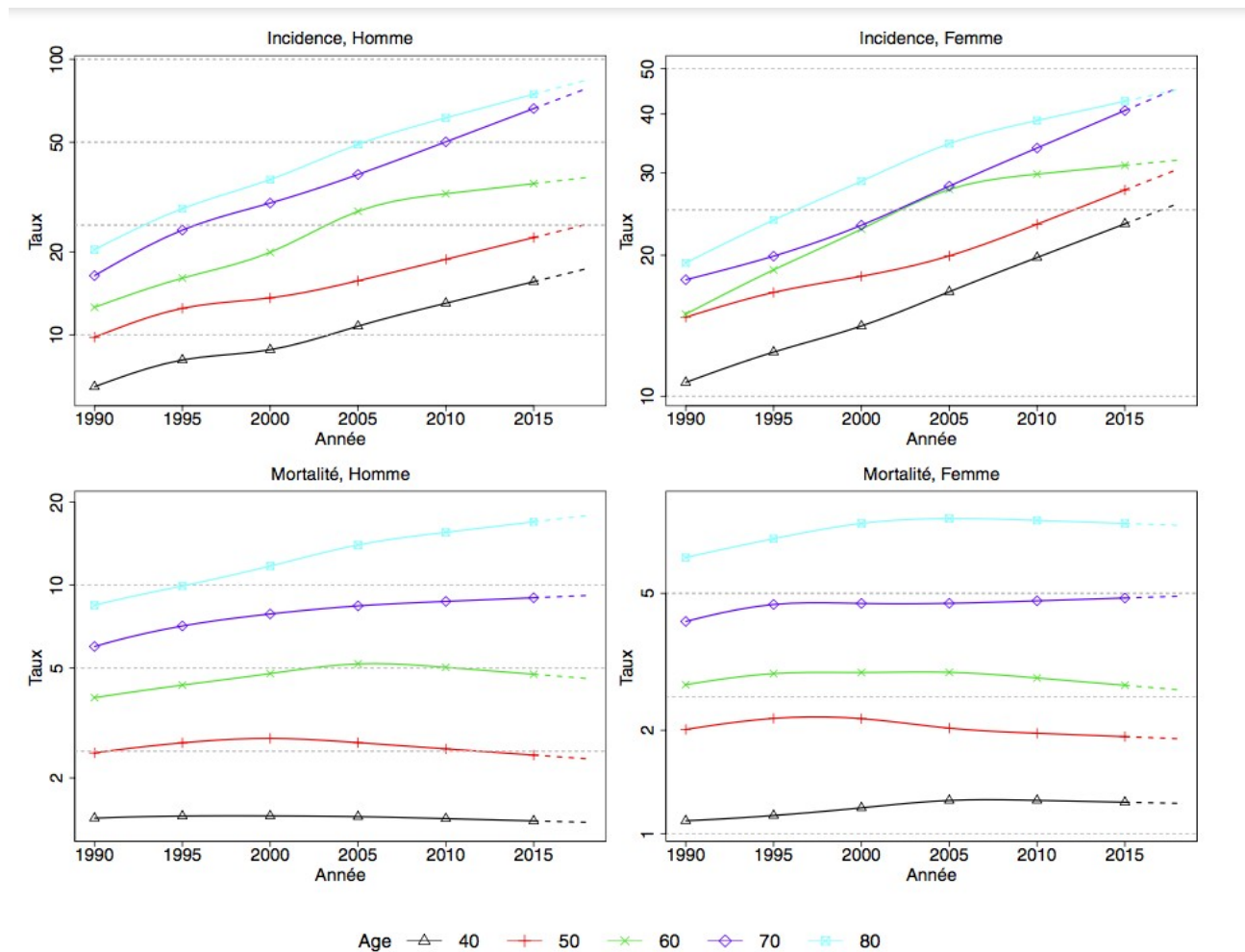
Le nombre de cas incidents de mélanome cutané a presque été multiplié par 5 chez l'homme et par 3 chez la femme entre 1990 et 2018.

Il s'agit, parmi les tumeurs solides, du cancer dont l'incidence a le plus augmenté chez l'homme entre 2010 et 2018.

Ce phénomène est essentiellement expliqué par l'augmentation des expositions solaires ainsi que par l'accroissement et le vieillissement de la population.

Heureusement cette augmentation d'incidence concerne des mélanomes de faible épaisseur, donc de meilleur pronostic, expliquant en partie la globale stabilité de la mortalité.

*Illustration 1: Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Mélanome cutané (1)*



## 1.2. Facteurs de risque

L'apparition d'un mélanome cutané est liée à l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques (2).

Trois méta-analyses publiées par Gandini et al. en 2005 (3),(4),(5), de bonne qualité méthodologique, ont analysé l'ensemble des études publiées jusqu'en 2002 portant sur le lien entre la survenue de mélanome et le phototype, le phénotype, l'exposition solaire, les antécédents

familiaux de mélanome, les antécédents personnels de cancers cutanées, le nombre de naevus et les naevus atypiques.

### **-L'exposition au soleil**

Malgré la difficulté de recueil des données, l'exposition solaire se révèle être clairement un facteur de risque (4).

Une association positive a été démontrée pour les expositions solaires intermittentes (RR=1.6 ; IC à 95% : 1,31-1,99), le nombre de coups de soleil reçus, notamment ceux dans l'enfance (RR=2.03 ; IC à 95% : 1,73-2,37) et la totalité des UV reçus au cours de la vie (RR=1.34 ; IC à 95% : 1,02-1,77).

Toutefois l'exposition solaire chronique n'influence pas la survenue de mélanome hormis dans le sous type mélanome de Dubreuilh.

### **-L'exposition aux UV artificiels**

Les méta-analyses de plusieurs études ont conduit le CIRC à ajouter en 2009 les UV artificiels sur la liste du groupe 1 des agents cancérigènes (6).

L'exposition aux UV artificiels, type lampe à bronzer, au moins une fois dans sa vie entraîne une augmentation du risque de mélanome de 15%.

Ce risque est plus fort si cette pratique a lieu avant 35 ans (RR=1,75 ; IC à 95 % : 1,35-2,26).

### **-Le phototype et le phénotype**

Certaines caractéristiques cliniques identifient les sujets à risque (5) :

- Les phototypes cutanés de type 1 ou 2
- La peau claire
- Les yeux de couleurs claires
- Les cheveux roux ou blonds
- Les éphélides

**-Le nombre de naevus communs et/ou de naevus atypiques**

Il s'agit de facteurs de risque indépendants et forts (3).

Le risque de mélanome pour les personnes avec un nombre élevé de naevus (101 à 120) est presque sept fois plus élevé (RR=6,89 ; IC à 95% : 4,63-10,25) que pour les personnes avec très peu naevus (moins de 15).

Dès la présence de cinq naevus atypiques, le risque est lui six fois plus élevé que pour une personne qui n'en présente aucun (RR=6,52 ; IC à 95% : 3,78-11,25).

**-Le naevus congénital géant**

Le naevus congénital géant est usuellement défini par une taille dépassant 20 cm à l'âge adulte.

Dans les études, la survenue d'un mélanome chez un patient porteur d'un naevus congénital est estimée entre 0,05% et 10,7%. Ce risque est intimement corrélé à la taille du naevus congénital et à la présence de lésions satellites (7).

**-Les antécédents personnels**

Dans la méta-analyse de Gandini et al. (5), les sujets ayant un antécédent de lésion précancéreuse ou de cancer cutané ont un risque augmenté de développer un mélanome (RR=4,3 ; IC à 95% : 2,8,-6,5).

Dans l'étude de DiFronzo et al.(8), sur les 3 310 patients suivi pour un mélanome de stade 1 ou 2, 114 développaient un second mélanome (soit 3,4 %).

**-Les antécédents familiaux**

Le risque de mélanome cutané est plus élevé en cas d'antécédent familial de mélanome (9).

Dans la méta-analyse de Gandini et al, le risque relatif est de 1,7 (IC à 95% : 1,4-2,1) (5).

Dans celle de Olsen et al, l'odds ratio est évalué à 2,06 (IC à 95% : 1,7-2,4) (10).

Cependant dans l'apparition d'un mélanome, le risque attribuable aux antécédents familiaux est faible (< 7 %) (10).

Dans certains mélanomes familiaux une mutation génétique prédisposante est retrouvée. Celles identifiées à ce jour sont : *CDKN2A*, *CDK4* et *BAP1*, *MITF* et *MC1R* (11),(12).

La recherche d'une mutation génétique est proposée en présence d'au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs, avant 75 ans, chez un même individu ou apparenté au 1er ou 2eme degré. L'association chez un même individu ou au sein d'une branche parentale d'un mélanome cutané invasif à un mélanome oculaire, un cancer du pancréas, un cancer du rein, une tumeur du système nerveux central ou un mésothéliome, représente également une indication aux tests génétiques (12).

### 1.3. Diagnostic

L'enjeu pronostique du mélanome réside dans le diagnostic précoce.

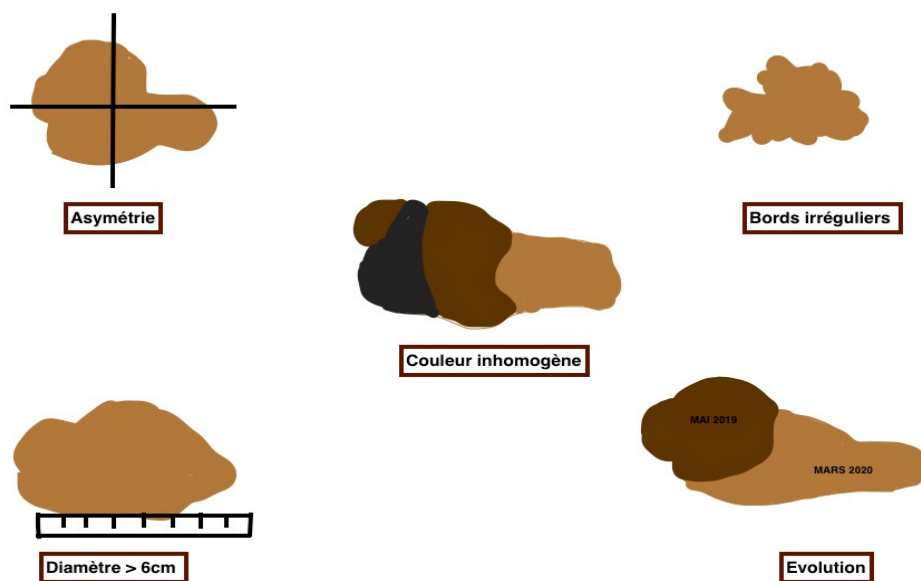
Les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et généralement guéries par la seule chirurgie, mais les formes évoluées au stade métastatique sont de pronostic réservé (13).

Il existe deux outils d'aide au diagnostic clinique du mélanome :

- Règle ABCDE : Asymétrie, Bordure irrégulière, Couleur inhomogène, Diamètre > 6mm, Evolution (14).

Plus les critères se cumulent, plus le risque d'être face à un mélanome augmente.

*Illustration 2: Critères ABCDE*



- La liste revisitée des 7-points du groupe Glasgow, utilisée au Royaume-Uni, distingue des signes majeurs (changement de taille, de couleur ou de forme) de signes mineurs (inflammation, ulcération ou saignement, changement de sensibilité de la lésion et diamètre de plus de 7 mm) (15).

La règle ABCDE (Se = 0,57-0,90 / Spe = 0,59-1) et la liste revisitée des 7-points du groupe Glasgow (Se = 0,95-1 / Spe = 0,28-0,75) ont une sensibilité et une spécificité élevées sous réserve que le médecin dispose d'une bonne connaissance sémiologique (16).

Une lésion pigmentée est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres, c'est ce qu'on dénomme le signe du « vilain petit canard » (17).

Néanmoins le diagnostic clinique est complexe (18), notamment en présence d'un syndrome des naevus atypiques, au stade précoce ou dans certaines présentations comme le mélanome achromique.

L'examen clinique est fréquemment complété par une dermatoscopie augmentant les chances diagnostiques (19). Son utilisation par un opérateur entraîné permet d'éliminer les diagnostics différentiels (angiome thrombosé, baso-cellulaire tatoué..) et évite les exérèses inutiles.

L'exérèse de toutes lésions suspectes doit être rapidement réalisée car l'examen anatomopathologique reste le seul moyen d'affirmer le diagnostic de mélanome.

L'anatomopathologiste précisera sur son compte rendu, le type histologique, l'épaisseur (indice de Breslow), la présence d'une ulcération, la mesure de l'indice mitotique (nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>) et la présence d'une régression. Le caractère complet de l'exérèse est également mentionné (20).

Dans tous les cas, une reprise chirurgicale sera réalisée.

#### **1.4. Classification anatomo-clinique**

Il existe plusieurs sous-types de mélanome classés en fonction de la clinique et de l'histologie (21).

-Mélanome superficiel extensif ou SSM (70% des mélanomes) : le plus fréquent. Il débute par une macule pigmentée d'extension progressive. Secondairement, une composante nodulaire peut apparaître.

En histologie, une phase de croissance horizontale (croissance en nappe, au dessus de la membrane basale) précède une phase verticale (extension en profondeur).

- Mélanome nodulaire (15% des mélanomes) : nodule, avec extension d'emblée vers la profondeur.
- Mélanome de Dubreuilh (8%) : nappe pigmentée, de croissance lente, présente sur les zones photo-exposées, en particulier la tête et le cou des personnes âgées.
- Mélanome acral-lentigineux : macule pigmentée des extrémités (mains, pieds..). La prévalence est augmentée chez le sujet à peau foncée.
- Mélanomes extra-cutanés : rares, de localisation oculaire ou muqueuse (buccale, nasale, anale, vulvaire..).

### **1.5. Bilan d'extension**

Au diagnostic, un examen clinique complet est nécessaire.

En complément, en fonction de l'indice de Breslow et de la présence ou non d'une ulcération, un bilan d'imagerie et l'analyse du ganglion sentinelle seront réalisés (22) :

- Une échographie de l'aire de drainage ganglionnaire est effectuée lorsque le Breslow est supérieur à 2mm sans ulcération ou supérieur à 1mm en cas d'ulcération ou si des ganglions sont cliniquement palpables .
- Un TDM TAP ou un TEP complétera le bilan dès que le Breslow est supérieur à 4mm ou en cas d'atteinte ganglionnaire.
- La technique du ganglion sentinelle consiste à identifier, prélever et analyser le premier ganglion drainant la lymphe du territoire de la lésion tumorale.

Cette technique est usuellement proposée pour les mélanomes avec un Breslow supérieur à 1mm ou inférieur à 1mm avec ulcération. Elle n'est pas effectuée en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire clinique ou échographique.

Son envahissement a une valeur pronostique et thérapeutique forte. La présence de métastase à l'histologie du ganglion conduit à la mise en route d'un traitement adjuvant.

### **1.6. Classification**

La classification actuellement utilisée est celle de l'AJCC de 2017 (Annexe 1) (23).



L'évaluation précise du stade a un double objectif : thérapeutique et pronostique.

### 1.7. Facteurs pronostiques

- Au stade local (23), l'analyse histologique de la tumeur identifie les principaux marqueurs pronostiques anatomopathologiques que sont : l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération (24) et l'index mitotique.

L'indice de Breslow correspond à l'épaisseur maximale de la lésion, c'est à dire l'épaisseur entre la couche granuleuse de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde. Cette valeur est exprimée en millimètre.

L'index mitotique est le taux des cellules en mitose dans un tissu donné (compté au millimètre carré ou pour cent cellules examinées).

Les autres critères pronostiques reconnus sont l'infiltration lymphocytaire, l'invasion lymphovasculaire, le neurotropisme et le niveau d'invasion (23), (25). Cinq niveaux d'invasion sont définis : localisée à l'épiderme, invasion du derme papillaire, invasion de la jonction entre derme papillaire et réticulaire, invasion du derme réticulaire et invasion de l'hypoderme.

- Au stade ganglionnaire (23), le pronostic dépend de la présence d'une ulcération et de l'indice de Breslow du primitif, du nombre de ganglion atteint et du critère macroscopique de l'invasion ganglionnaire.

Lors de la réalisation du ganglion sentinelle, la mise en évidence de cellules cancéreuses est un facteur pronostique péjoratif (26), (27).

- Au stade métastatique (23), la présence de métastases cérébrales, le nombre de métastases, le nombre de sites métastatiques et le taux de LDH sont corrélés aux données de survie. Les localisations de « meilleur » pronostic sont les métastases cutanées et pulmonaires.

## 2. Prise en charge du mélanome métastatique non résecable

Auparavant, les traitements disponibles dans le mélanome métastatique étaient décevants. La chimiothérapie par Fotémustine ou Dacarbazine affichait des moyennes de survie de 6 à 9 mois et un taux de réponse complète inférieur à 5 % au prix de lourds effets secondaires (28).

Depuis quelques années, la prise en charge du mélanome métastatique a été révolutionnée par le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. En effet ils améliorent de manière significative la survie globale.

A ce jour, des recommandations pour une prise en charge standardisée existent (29).

Le dossier des patients doit être systématiquement présenté en RCP afin d'homogénéiser les pratiques.

Si des essais thérapeutiques sont disponibles, l'inclusion des patients doit être envisagée.

L'orientation thérapeutique se base sur le génotypage systématique du tissu tumoral à la recherche d'une mutation : BRAF V600. Cette mutation est présente dans environ 50% des mélanomes. Sa détection par les techniques de biologie moléculaire reste le gold standard. L'immunohistochimie, plus rapide à réaliser, est utilisée dans les situations d'urgence. Cependant le résultat doit être confirmé par une technique moléculaire (29), (30).

→ Mélanome BRAF non muté ou sauvage (Annexe 3) :

Le traitement des malades métastatiques BRAF non muté (29) repose en première ligne sur l'utilisation d'un anti-PD-1 : Nivolumab ou Pembrolizumab.

L'association de l'anti-PD-1(Nivolumab) à un anti-CTLA-4 (Ipilimumab) peut-être proposée en première intention chez des patients en bon état général et sans comorbidité compte tenu de la fréquence des effets secondaires de grade 3 et 4.

En cas d'échec de la première ligne, l'Ipilimumab seul est recommandé.

En dernière ligne une chimiothérapie peut être proposée.

→ Mélanome BRAF muté (Annexe 4) :

Le traitement de première intention des mélanomes métastatiques BRAF muté (29) repose sur l'association anti-BRAF et anti-MEK. L'utilisation d'un anti-BRAF seul peut-être réalisée en cas de contre indication aux anti-MEK.

En alternative, dans les cas d'évolution lente de la maladie et d'une masse tumorale limitée, l'utilisation d'un anti-PD-1 peut-être proposée.

En deuxième ligne, l'utilisation d'un anti-PD1 est recommandée. Lorsque le traitement de première

ligne était un anti-PD-1, la combinaison anti-BRAF et anti-MEK sera proposée.

En troisième ligne de l'Ipilimumab, de la chimiothérapie ou des soins de supports seront envisagés.

## **3. L'immunothérapie**

### **3.1. Les principes**

L'immunothérapie a été développée afin de rétablir une réponse immunitaire adaptée.

En effet les cellules tumorales sont capables de détourner les contrôles du système immunitaire.

Elles peuvent inactiver les mécanismes de défense, en particulier les lymphocytes T. Cette capacité a pour conséquence de freiner la réponse immunitaire et empêcher la destruction tumorale.

Le blocage des points de contrôle immunitaire est le principal mécanisme de défense mis en œuvre par la tumeur. Afin d'éviter des réponses excessives, le système immunitaire est doté d'un système régulateur permettant de limiter son activation. Cette régulation est exercée par les points de contrôle dont font partie le CTLA-4 et le PDL-1. La découverte de leur rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale a permis le développement de ces thérapeutiques. La levée de ces freins réactive l'immunité et permet de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (31), (32).

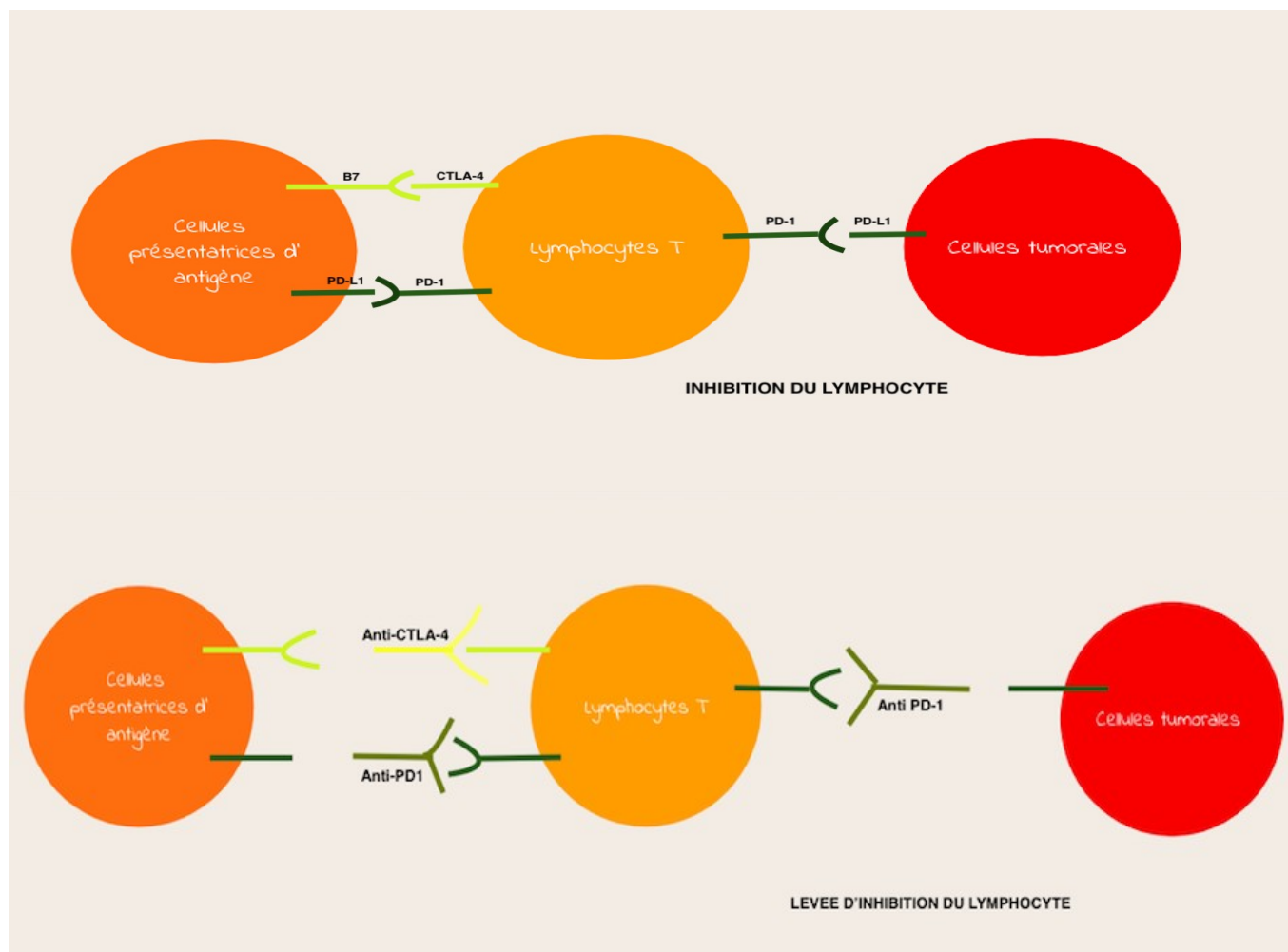
A l'heure actuelle trois molécules d'immunothérapie sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique du mélanome (33):

-L'Ipilimumab, première immunothérapie développée. Il s'agit d'un anticorps anti CTLA-4, dont l'action anti-tumorale repose sur la levée de l'inactivation des lymphocytes T naïfs au moment de la rencontre avec la cellule présentatrice d'antigène dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T activés vont ensuite proliférer puis infiltrer et détruire la tumeur (34).

-Le Nivolumab et le Pembrolizumab, sont deux anticorps anti-PD-1. Ils potentialisent les réponses anti-tumorales immunitaires T en bloquant l'interaction entre le PD-1 et ses ligands. Le PD-1 est un récepteur exprimé par les lymphocytes T doté d'une action immunosuppressive. Ses ligands se situent sur les cellules présentatrices d'antigènes mais aussi sur les cellules tumorales. La liaison de PD-1 et ses ligands induit une immunosuppression, permettant à la tumeur d'échapper

au système immunitaire (35), (36).

*Illustration 3: Mécanismes d'action des anti-PD-1 et anti-CTLA-4*



### 3.2. Données de survie

L'Ipilimumab est la première immunothérapie à obtenir une AMM en 2011 (Annexe 5).

Cette AMM a été obtenue initialement en deuxième ligne, suite à l'étude pivot de phase III comparant l'Ipilimumab au vaccin peptidique gp100 (37). Puis elle a été placée en première ligne grâce à l'étude de phase III (CA184-024) étudiant l'association de l'Ipilimumab à la Dacarbazine versus Dacarbazine seule chez des patients naïfs de traitement (38). Dans cette dernière étude, l'Ipilimumab était administrée à une dose de 10 mg/kg. Cette dose ne correspond pas à celle retenue par l'AMM (3mg/kg), et rend l'interprétation des résultats difficile. Cette étude était significative sur le critère principal, la survie globale : 11,17 mois sous l'association vs 9,07 mois sous

Dacarbazine seule, (HR=0,71 ; IC à 95% : 0,588-0,87).

Même si les taux de réponse avec l'Ipilimumab ne sont que de 10 à 15 %, les patients répondeurs ont des réponses prolongées dans le temps. Les données de survie à 5 ans de cette étude de phase III (CA184-024) ont été publiées en 2015. Dans les cas de réponse ou de stabilité de la maladie, les patients recevaient en entretien l'Ipilimumab ou le placebo toutes les 12 semaines. Les taux de survie globale à 5 ans des patients traités par Ipilimumab et Dacarbazine étaient de 18,2 % (IC à 95 % : 13,6-23,4 %) versus 8,8 % (IC à 95 % : 5,7-12,8 %) par Dacarbazine seule ( $p > 0,002$ ) (39).

Ce profil de réponse s'oppose à celui des thérapies ciblées pour lesquels plus de la moitié des patients répondent de manière rapide et nette cependant l'efficacité est peu durable en raison de l'apparition de résistance (40).

Puis rapidement l'usage de deux anticorps, anti-PD-1 (Nivolumab et Pembrolizumab), a dépassé les performances de l'Ipilimumab en termes de survie et de tolérance (Annexe 6 et 7).

Leurs AMM ont été obtenues en 2015 comme traitement de première ligne pour les mélanomes métastatiques ou les mélanomes non résecables.

L'étude pivot de phase 3 (KEYNOTE-006) évaluant le Pembrolizumab versus l'Ipilimumab, conclue après 5 ans de suivi, à une médiane de survie globale à 32,7 mois pour le Pembrolizumab et à 15,9 mois pour l'Ipilimumab (HR=0,73 ; IC 95% : 0,61-0,88) (41).

L'étude pivot de phase 3 (CHECKMATE-066) évaluant en première ligne de traitement le Nivolumab versus la Dacarbazine, obtient à 3 ans de suivi une médiane de survie à 37,5 mois dans le groupe Nivolumab et à 11,2 mois dans le groupe Dacarbazine (42).

L'étude de phase 3 (CHECKMATE-067), évaluant, trois groupes l'Ipilimumab seul, le Nivolumab seul et l'association d'Ipilimumab et Nivolumab met en évidence à 60 mois de suivi : une médiane de survie globale dépassant 60 mois (médiane non encore atteinte) avec la combinaison, à 19,9 mois avec l'Ipilimumab seul et 36,9 mois avec le Nivolumab seul (43).

En Europe, une extension de l'AMM a été obtenue en avril 2016 autorisant l'utilisation du Nivolumab en association à l'Ipilimumab mais seulement dans certaines situations : traitement

utilisé en première ligne dans les mélanomes avancés, non muté BRAF, en l'absence de métastases cérébrales actives et seulement chez les patients en bon état général.

### **3.3. Réponse sous immunothérapie**

La réponse aux immunothérapies est variable selon les patients.

Bien que le mélanome fait partie des cancers les plus sensibles à la modulation immunitaire, une minorité de patients obtient une réponse prolongée et durable. Les autres malades progressent initialement ou secondairement après une réponse initiale.

Les études suggèrent que les cellules tumorales développent des mécanismes d'échappement afin d'empêcher leur reconnaissance et leur destruction par le système immunitaire.

La compréhension des voies de résistance aux immunothérapies n'est qu'à ses prémices et nécessite d'être approfondie (44) (45) (46) (47).

Actuellement le challenge est d'identifier les catégories de personnes susceptibles de tirer le meilleur bénéfice de l'immunothérapie.

L'identification de marqueurs prédictifs de réponse est indispensable, suggérant une diminution des chances et évitant des effets indésirables pour certains patients. Mais c'est également une nécessité économique au vu du prix des traitements.

Les premiers résultats des études montrent, qu'au sein de la tumeur, un nombre élevé de mutations somatiques ainsi que l'expression d'une signature inflammatoire lymphocytaire T entraînent un taux de réponse plus élevé à l'immunothérapie (48), (49), (50).

La participation de la réponse immunitaire est également complexe mettant en jeu l'interaction de nombreuses cellules immunitaires par l'intermédiaire de signaux d'activation et d'inhibition.

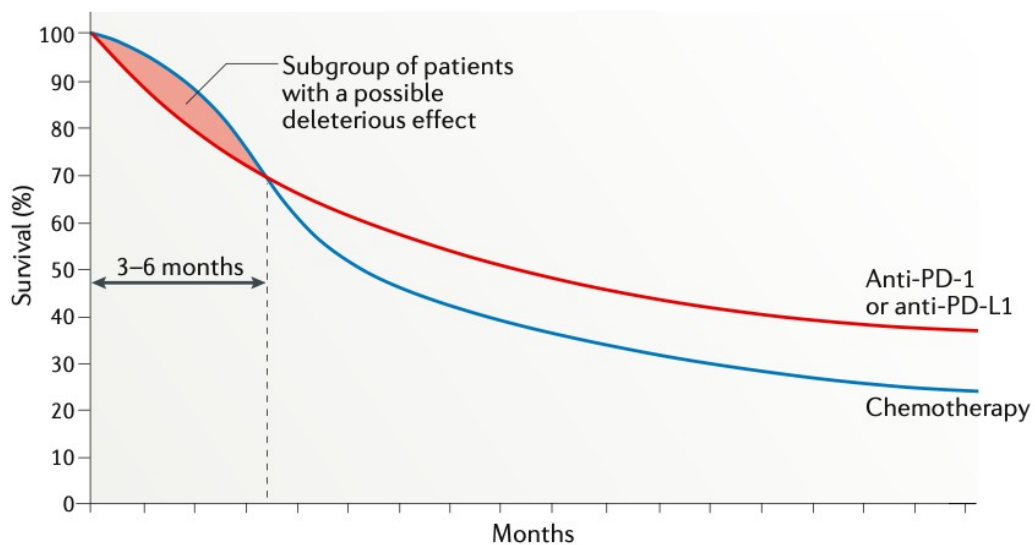
Plusieurs projets sont en cours afin de développer des marqueurs prédictifs utilisables en pratique clinique. Certains travaux portent notamment sur la composition de la flore intestinale et son association à la réponse aux traitements.

### **3.4. Evaluation de la réponse tumorale sous immunothérapie**

Plusieurs équipes ont comparé la cinétique de croissance tumorale avant traitement puis sous

immunothérapie. Leurs analyses mettent en évidence des modes de réponse différents de la chimiothérapie classique (51).

- La réponse peut être durable avec un effet prolongé même après l'arrêt de l'immunothérapie. Ceci pourrait s'expliquer par l'infiltrat immunitaire actif de cellules T et la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique au cancer (52,53).
- Le phénomène de pseudo-progression est décrit. Il s'agit d'une réponse différée se traduisant initialement par une augmentation de la taille tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions, suivie d'une stabilisation ou d'une régression de la maladie. Cet aspect de « pseudo-progression » en imagerie correspondrait en anatomopathologie à des infiltrats inflammatoires ou à de la nécrose. Ces situations sont retrouvées chez moins de 10 % des patients dans les études. Ce phénomène de pseudo-progression doit être intégré dans la réflexion clinique afin de ne pas induire de changement thérapeutique à tort (54).
- Le concept d'hyper-progression est rapporté dans les études. Il correspond aux patients dont la maladie flambe juste après l'initiation de l'immunothérapie. En effet, dans les essais comparant l'efficacité de l'immunothérapie à la chimiothérapie classique, les courbes de survie se croisent à 3-6 mois, ce qui signifie que l'immunothérapie pourrait être délétère pour certains patients à la phase initiale de traitement (55–58).



*Illustration 4: Courbes de survie dans les essais de phase 3 comparant l'immunothérapie et les agents cytotoxiques classiques dans le mélanome (56).*

En raison de ces spécificités, le groupe de travail RECIST a établi de nouvelles recommandations basées sur un consensus d'experts : les critères iRECIST (59),(60). Ils permettent de déterminer de nouveaux critères radiologiques évaluant la réponse tumorale sous immunothérapie. Il n'existe pas encore de larges séries validant ces paramètres, qui sont susceptibles d'évoluer.

L'intégration de la cinétique de la maladie en prétraitement devient un enjeu important pour déterminer précisément l'évolution de la maladie sous immunothérapie en comparaison à l'évolution naturelle attendue. Il s'agit d'un objet de recherche actuel qui pourrait ensuite s'intégrer en pratique clinique (58) .

### Changing radiological metrics for IO progression evaluation

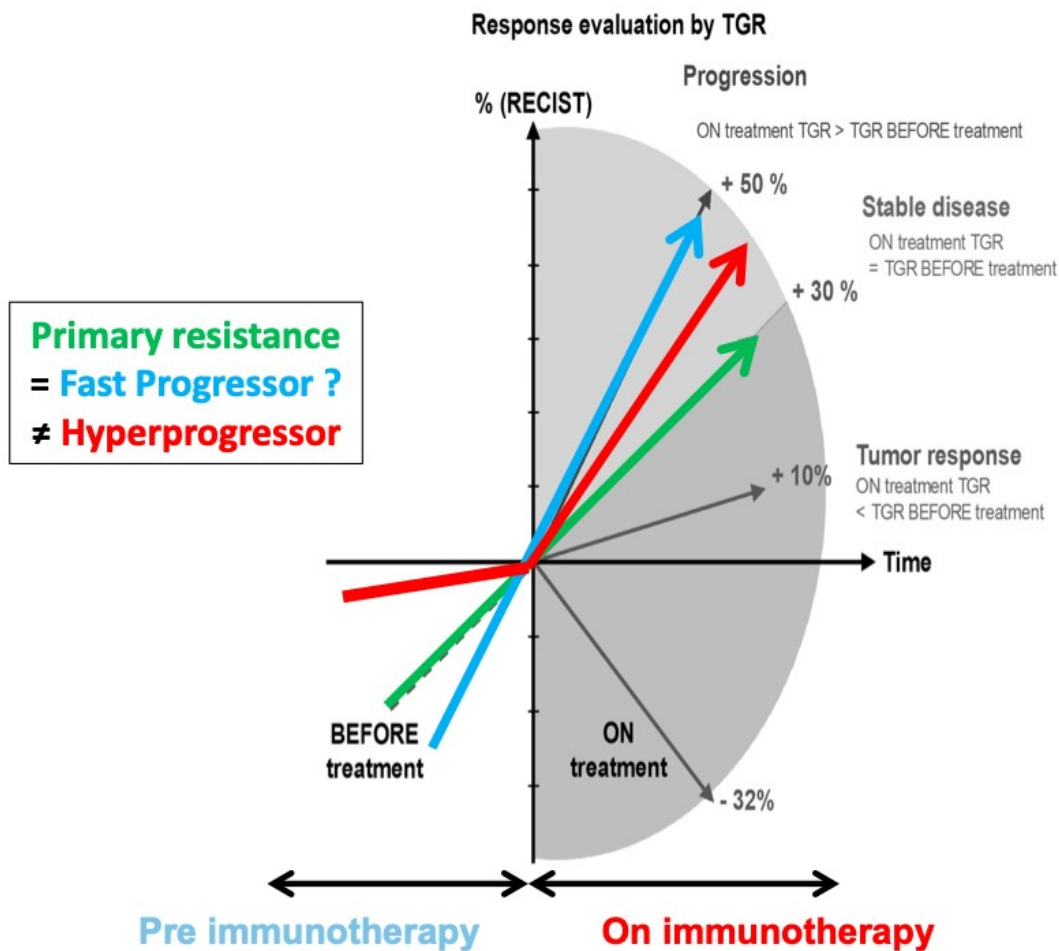


Illustration 5: Modalités de réponse à l'immunothérapie. Champiat.S, Hyperprogression sous immunothérapie antiPD1-PDL1, Gustave Roussy (58).



### 3.5. Effets secondaires

L'immunothérapie agit en activant la réponse immunitaire anti-tumorale, d'où la présence d'un nouveau et large spectre d'effets indésirables qui sont d'ordre immunologique. Ils sont provoqués par une activation du système immunitaire contre les cellules normales de l'organisme et sont à l'origine de réactions auto-immunes ou de pathologies inflammatoires (61), (62), (63).

En raison de cette spécificité, l'implication de spécialistes d'organes dans la gestion des effets indésirables devient indispensable.

La peau (prurit, rash..), le tube digestif (diarrhées..), les glandes endocriniennes (dysthyroïdies, hypophysite..), le foie (apparition d'une cytolysse..) et le poumon (toux, pneumopathie interstitielle..) sont les principaux sites atteints.

Moins fréquemment il peut exister des atteintes neurologiques, rénales, hématologiques, musculo-articulaires, cardiaques ou ophtalmologiques.

Ces effets indésirables peuvent être potentiellement graves. Leur reconnaissance précoce et leur prise en charge adaptée sont donc fondamentales.

Les toxicités sont classées en différents grades selon leur sévérité :

-Les grades 1 et 2 n'empêchent pas la poursuite du traitement sous couvert d'un traitement symptomatique.

-Les grades 3 et 4 imposent souvent un arrêt de l'immunothérapie et la prescription de corticoïdes voire d'anti-TNF alpha.

Dans les essais utilisant l'Ipilimumab, environ 60-80 % des patients déclaraient des effets secondaires principalement cutanés, gastro-intestinaux et endocriniens. Ils apparaissaient essentiellement dans les trois premiers mois de traitement. Des effets secondaires graves étaient rapportés, en particulier des coliques (37), (38), (39).

Dans les études, l'immunotoxicité induite par le Pembrolizumab touchait environ 80 % des patients. Il s'agissait le plus souvent de manifestations de grade 1 ou 2. Les effets secondaires sévères (grades 3 et 4) étaient rapportés chez environ 10-15 % des patients (41), (64), (65).

La toxicité induite par le Nivolumab était comparable (42), (66), (67).

Certes l'utilisation de l'association Ipilimumab et Nivolumab obtient les meilleures données de

survie mais au prix d'une toxicité très importante (effets de grade 3 et 4 de l'ordre de 54%, arrêt des traitements chez approximativement 40% des patients) (43),(68),(69).

### **3.6. Qualité de vie et immunothérapie**

La qualité de vie est un concept multidimensionnel aux définitions variées. La plus communément admise est celle de l'OMS, la définissant comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement » (70).

En Oncologie, la qualité de vie est corrélée aux données pronostiques et de survie (71),(72), (73), (74), expliquant, en partie, l'intérêt croissant pour sa prise en considération.

L'évaluation de la qualité de vie est quasiment systématique dans les essais thérapeutiques des traitements anti-cancéreux. Elle est souvent rapportée comme un objectif secondaire. Néanmoins les méthodes de mesure sont variables.

La qualité de vie est un ensemble d'appréciations objectives et subjectives difficilement mesurables, chaque patient ayant sa propre perception des choses. Cette complexité explique l'absence d'une méthode d'évaluation standardisée. Plusieurs scores sont cependant validés, mais leur pertinence dépend de la population et des domaines étudiés. (75), (76), (77), (78).

L'estimation de la qualité de vie chez les patients atteints de mélanomes métastatiques à partir de la cohorte Française Melbase met en lumière une chute des scores lors de la progression de la maladie ou d'un changement de ligne thérapeutique (79).

Les résultats des essais démontrent que l'immunothérapie permet d'obtenir un score de qualité de vie supérieur à la chimiothérapie (80) (81) (82).

L'étude CHECKMATE 067 met en évidence une diminution précoce, mais cliniquement non significative, des scores de qualité de vie dans les trois bras de traitement par immunothérapie. Dans cette même étude, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les patients traités par Nivolumab seul et ceux ayant reçus de l'Ipilimumab associé au Nivolumab, malgré une

proportion d'effet indésirable de grade 3-4 bien plus conséquente dans ce dernier groupe (83).

L'analyse des scores de santé semble montrer une meilleure préservation de la qualité de vie sous anti-PDL1 en comparaison à l'anti-CTLA-4 (84).

### **3.7. Conditions d'arrêt des immunothérapies**

L'immunothérapie étant une classe thérapeutique émergente, il n'existe pas de consensus sur les conditions d'arrêt.

Seul l'AMM de l'Ipilimumab, lors de son association avec le Nivolumab, limite le nombre de cures à quatre.

En cas de réponse complète, l'arrêt de l'immunothérapie peut-être envisageable (85) (86). En effet, la réponse tumorale semble se maintenir dans le temps notamment lorsque le traitement a été administré pendant plus de six mois (87). La question est plus délicate chez les patients obtenant une réponse partielle ou une stabilisation tumorale, le risque de récurrence étant plus important à l'arrêt des traitements (87).

L'interruption de l'immunothérapie est également discutée en cas de toxicité ou de progression de la maladie.

Face à une toxicité majeure la balance bénéfique/risque est généralement en faveur de l'arrêt.

Dans certaines situations de progression tumorale, les options thérapeutiques étant limitées, le traitement est parfois maintenu. Des études semblent indiquer que certains patients atteints d'un mélanome, d'un cancer du rein ou d'un cancer du poumon métastatique peuvent tirer un bénéfice en terme de survie en poursuivant l'immunothérapie après progression. Parmi ces patients un nombre variable présentait après expansion initiale, une réduction mesurable des lésions cibles pouvant correspondre au phénomène de pseudo-progression. Il s'agit d'études rétrospectives où les patients sélectionnés pour poursuivre l'immunothérapie pourraient avoir de meilleures caractéristiques cliniques que les groupes contrôles (88), (89), (90), (91). En pratique, la poursuite de l'immunothérapie malgré progression est généralement instituée chez des patients sélectionnés qui pourraient tirer un bénéfice clinique, lorsque la tolérance du traitement est convenable et que l'état général est stable.

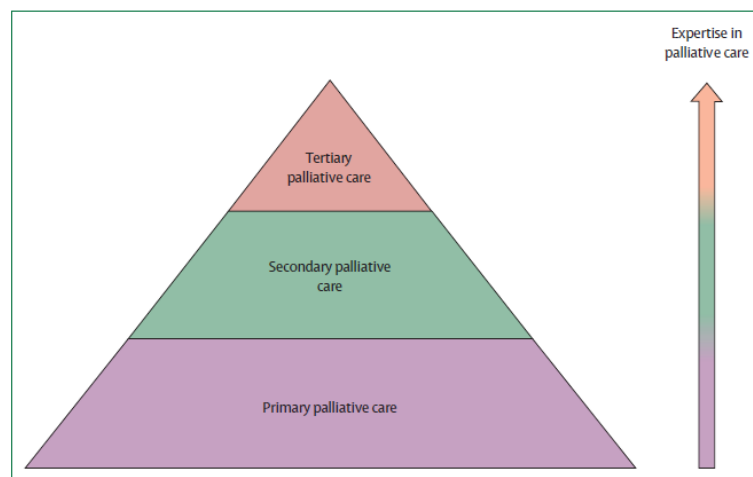
## **4. Intégration des soins palliatifs en onco-dermatologie.**

### **4.1. Concept des soins palliatifs et des soins palliatifs précoces**

Les soins palliatifs sont des soins pluridisciplinaires, spécialisés dans la prévention et le soulagement des souffrances chez des patients atteints de maladie grave et potentiellement mortelle. Ils cherchent à améliorer la qualité de vie du patient et des proches. La prise en charge des éventuelles souffrances passe par l'évaluation et le traitement de la douleur physique, mais également des autres problèmes qu'ils soient d'ordre physique, psychologique, social ou spirituel. Cela nécessite une équipe pluridisciplinaire. Les soins palliatifs sont explicitement reconnus au titre du droit de l'Homme à la santé.

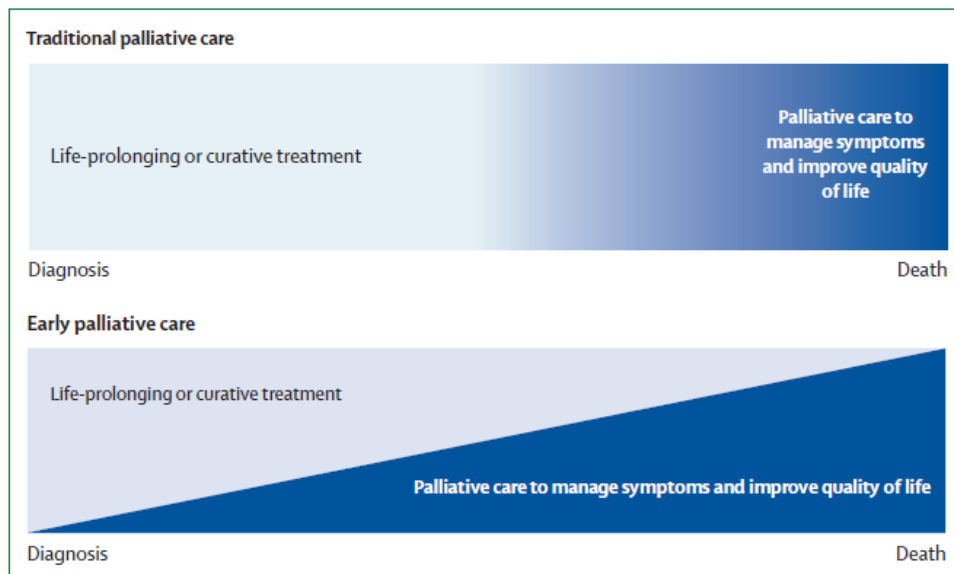
En France l'accès aux soins palliatifs pour toutes personnes le nécessitant est inscrit dans la loi depuis 1999. Ces soins ont été largement développés au cours des dernières décennies, grâce notamment aux plans nationaux de développement des soins palliatifs. Premièrement, par la création d'une meilleure offre de soins sur le territoire avec près de 428 équipes mobiles de soins palliatifs, 164 unités de soins palliatifs et 5618 lits identifiés en soins palliatifs disponibles en 2019 (92), mais également en s'organisant en réseau et en HAD en ville, pour permettre aux patients de bénéficier de ces soins au domicile. Deuxièmement, par l'approfondissement de la formation des soignants en soins palliatifs, avec la création d'une filière universitaire en soins palliatifs, la construction récente d'une Formation Spécialisée Transversale pour les jeunes médecins et la mise en place d'un master clinique et de recherche en médecine palliative. Enfin, les soins palliatifs sont également une discipline dont la recherche clinique est en plein essor, comme le démontre la création de la plateforme de recherche nationale sur la fin de vie et les soins palliatifs en 2018.

Deux mouvements conjoints permettent l'essor des soins palliatifs : l'universalisation de la démarche palliative à toutes les spécialités médicales et paramédicales, et l'expertise d'une spécialisation propre en médecine palliative.



*Illustration 6: Expertise in palliative care (94)*

Pour la plupart des patients et leur entourage, les soins palliatifs sont associés à la représentation d'une mort certaine et imminente. Si nommer « les soins palliatifs » ne fera jamais disparaître la nécessité d'une discussion avec le patient et ses proches sur la mort et la fin de vie, les soins palliatifs en médecine s'inscrivent de plus en plus dans une approche précoce, même devant une maladie « potentiellement mortelle » mais qui au final, ne le sera peut-être pas. Les objectifs de cette prise en soin sont multiples : par exemple, au cours de maladie grave ou chronique, préserver le plus tôt possible la qualité de vie du patient et de ses proches, soulager les douleurs physiques, soulager la souffrance psychique, proposer un accompagnement social, anticiper et recueillir les souhaits des patients pour leur fin de vie (directive anticipée, personne de confiance, plan de soin anticipé), faciliter la participation du patient au cours de son parcours de soin, sauvegarder la dignité de la personne malade jusqu'à sa mort, soutenir son entourage et le prévenir des deuils compliqués. La mission des équipes spécialisées en soins palliatifs est également de soutenir les équipes de soins dit « curatifs » tout en diffusant la culture palliative par la formation. C'est pourquoi les soins palliatifs s'inscrivent dans une collaboration précoce avec les soignants de toutes spécialités, au cours de maladie grave, évolutive et potentiellement mortelle (93).



*Illustration 7: Traditional versus early palliative care (93)*

La commission d'oncologie du Lancet (94) incite à intégrer précocement les soins palliatifs dans la prise en charge oncologique des patients avant même l'arrêt des traitements spécifiques.

Plusieurs études randomisées ont démontré que la mise en place précoce des soins palliatifs permet d'améliorer la qualité de vie du patient et de ses proches, la satisfaction à l'égard des soins, la gestion des symptômes pénibles, la qualité de la relation médecin malade et permet de diminuer l'agressivité des traitements en fin de vie (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101).

Certains travaux suggèrent même que la prise en charge palliative associée à la prise en charge oncologique améliorerait la survie des patients (95) (96). Ces résultats pourraient s'expliquer par une diminution des effets secondaires imputables aux traitements agressifs ainsi que par une meilleure prise en charge des symptômes objectifs et subjectifs (102).

En effet dans les dernières semaines de vie, l'administration d'une chimiothérapie, l'admission en hospitalisation, la prise en charge en unité de soins intensifs, la fréquence des passages aux urgences, ainsi que le recours tardif aux soins palliatifs ont été identifiés comme des indicateurs d'agressivité des soins de fin de vie. Les répercussions sont aussi néfastes pour les patients que sur les institutions avec une large augmentation des coûts de la santé (103) (104) (105) (106).

Les prises en charge palliatives précoces associées à celles oncologiques améliorent ainsi systématiquement et dans toutes les études la qualité des soins, par rapport à la prise en charge oncologique seule. Cela a été démontré lorsque la prise en charge palliative était pluridisciplinaire.

### 4.2. Fin de vie et mélanome métastatique

Dans une enquête de 2002 portant sur l’activité des services de dermatologie français, il apparaît que la première cause d’hospitalisation au sein des centres hospitaliers universitaires est la cancérologie (106) (107).

Cependant peu de travaux français se sont intéressés à la fin de vie des patients atteints d’un mélanome métastatique.

Une étude Française (108) a été menée sur des adultes décédés d'un mélanome métastatique entre 2010 et 2013. Au cours du dernier mois de vie, sur 3889 patients décédés d’un mélanome métastatique, 19,7% des patients sont restés hospitalisés en continu, 12,1% ont été admis en soins intensifs, 26 % ont reçu une chimiothérapie et 12 % une radiothérapie. Il semblerait qu'un nombre important de patients n'ait pas bénéficié d'une prise en charge palliative optimale, malgré l’identification de besoin en soins palliatifs dans 78,4 % des cas. Des différences étaient notées en fonction de l’âge du patient et du type d’établissement hospitalier.

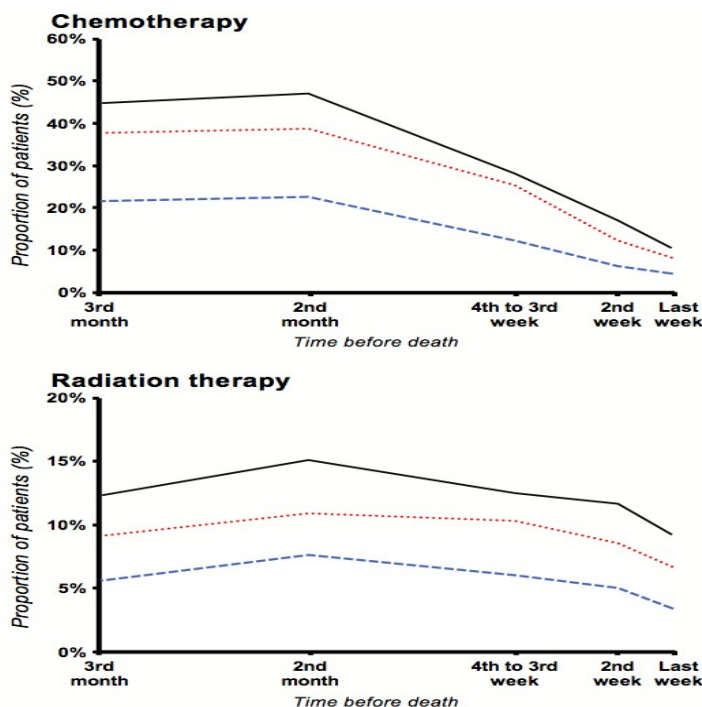


Illustration 8: Taux de réalisation de chimiothérapie et de radiothérapie dans les 3 mois précédant le décès chez les patients hospitalisés en France pour mélanome métastatique, 2010– 2013 (108).

Ces résultats démontrent que les patients atteints de mélanome métastatique en France constituent une population susceptible de recevoir des soins agressifs en fin de vie (traitement spécifique dans les dernières semaines de vie, passage aux urgences, hospitalisation en soins continus ou en réanimation) (103,104,109).

Comme nous l'avons vu plus haut, la collaboration précoce avec les équipes spécialisées de soins palliatifs participe à limiter le risque d'obstination déraisonnable et à diminuer l'intensité des soins en fin de vie.

En dépit des recommandations claires favorisant la mise en place précoce des soins palliatifs dans la prise en charge de telles maladies, le modèle d'intégration reste à construire, adapté aux organisations de soins nationales, régionales et locales, au contexte culturel et au passé des organisations. En effet, les variations locales, en termes de ressources et de pratiques jouent bien entendu un rôle dans cette intégration. Ainsi, en France, cette intégration n'est actuellement pas évaluée dans le mélanome métastatique. Nous ne savons pas si elle est réalisable en pratique, en dehors des résultats des études cliniques, et comment elle s'établit à l'ère des nouvelles molécules (immunothérapie et thérapie ciblée).

### **4.3. Immunothérapie et soins palliatifs précoces**

L'arrivée de ces nouveaux traitements dans le mélanome métastatique, considérés comme mieux tolérés que la chimiothérapie, modifient sans doute le constat réalisé en 2016. A présent, il est possible qu'une plus grande proportion de patients poursuit un traitement spécifique en toute fin de vie.

Une étude qualitative interprétative portant sur l'expérience des soignants confrontés aux patients atteints de mélanome métastatique, met en lumière la complexité de la prise en charge en fin de vie entre l'espoir et l'incertitude pronostique entraînée par l'arrivée des nouvelles thérapeutiques (110).

La difficulté pour les soignants est d'associer un « optimiste thérapeutique » à un discours honnête et transparent, divulguant aussi bien les incertitudes que la gravité du pronostic. Pour ce faire, l'équipe de soins palliatifs peut participer dès l'annonce de la maladie à la prise en charge (110–113).

Par ailleurs, les études ayant fait des soins palliatifs précoces le gold standard en oncologie étaient antérieures à l'arrivée des immunothérapies (97–99,101). Il existe des données sur le fait que les médicaments communément utilisés dans les soins de support tels que les opioïdes ou la



corticothérapie puissent jouer sur la réponse immunitaire du patient. Quelques études rétrospectives indiqueraient que l'utilisation des opioïdes pourrait être associée à un groupe pronostique péjoratif de patients sous immunothérapie (114–116). Néanmoins les preuves scientifiques insuffisantes sur ce sujet ne doivent pas remettre en cause les bénéfices des soins palliatifs précoces auprès des patients atteints de cancer métastatique (117).

## **5. Problématique**

### **5.1. Organisation des soins**

Au CHRU de Lille, le service de dermatologie intègre précocement les soins palliatifs dans la prise en charge oncodermatologique. Les équipes soignantes de dermatologie et de soins palliatifs se retrouvent de manière hebdomadaire au cours de réunions pluridisciplinaires. Elles discutent des prises en charge thérapeutiques et notamment de la poursuite ou non de l'immunothérapie en dernière ligne. La nécessité d'intervention de l'équipe de soins palliatifs est également abordée. Les patients bénéficient également d'une prise en charge spécialisée par l'équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs (EMASP). Les consultations sont proposées lors des cures et sont assurées par un médecin, un infirmier et/ou un psychologue.

Les patients atteints de mélanome métastatique progressant en dernière ligne d'immunothérapie et la tolérant bien la poursuivent. Les examens complémentaires ne sont alors plus réalisés de manière systématique.

Cette organisation a été établie depuis de nombreuses années suite aux recommandations internationales grâce à l'impulsion des cliniciens. Elle reste toutefois source d'interrogations, notamment en raison de l'incertitude du pronostic de ces patients et de leur vécu (113).

La pertinence de la poursuite de l'immunothérapie en dernière ligne, alors que la maladie progresse reste à démontrer.

### **5.2. Éléments en faveur de la poursuite de l'immunothérapie**

Les nouveaux traitements disponibles dans le mélanome métastatique ont permis une augmentation considérable de la survie, même dans des situations très avancées. Leur utilisation au stade métastatique permet d'atteindre une survie globale de l'ordre de 35% à 5 ans (118). Les résultats

sont spectaculaires pour certains patients. Toutefois il persiste une part non négligeable de non répondeurs. Les options de traitement après échappement sous immunothérapie sont limitées.

Les patients ont des profils de réponse à l'immunothérapie non prédictibles. Les mécanismes d'action sont toujours à l'étude et l'identification de marqueurs de réponse pourrait permettre de mieux cibler les patients.

La question du ralentissement de la progression de la maladie chez des patients cliniquement et radiologiquement non répondeurs se pose également. Dans les études relatives à l'Ipilimumab la proportion de patients obtenant une survie prolongée est supérieure à celle des patients répondeurs (119). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que l'immunothérapie ralentirait la progression de la maladie même en l'absence de réponse objective.

Quant à la question des modalités d'arrêt de l'immunothérapie, il n'existe pas de réponse simple, sauf dans le cadre d'une toxicité majeure. Les prescripteurs ne disposent pas d'une conduite claire à tenir, même en cas de réponse. Par conséquent les prises en charge thérapeutiques sont probablement variables entre les centres hospitaliers.

La qualité de vie est un paramètre non négligeable pour ces patients. Elle semble moins altérée sous immunothérapie en comparaison à la chimiothérapie, ce qui incite à poursuivre le traitement immunologique. Par conséquent les soignants développent probablement un sentiment d'obstination déraisonnable moindre qu'avec la chimiothérapie.

### **5.3. Doutes sur la poursuite de l'immunothérapie**

Des études suggèrent qu'un temps limité de traitement par immunothérapie suffit à fournir des réponses durables et significatives. Dans l'étude de Jansen et al. sur 117 patients en réponse complète, 86% n'ont pas rechuté à l'arrêt du traitement après un suivi médian de 20 mois (87). Cependant nous ne savons pas si cet effet durable de l'immunothérapie concerne également les patients en réponse partielle.

Les données sur la qualité de vie sous immunothérapie sont limitées en raison du manque d'études concernant les patients non répondeurs. L'immunothérapie n'est pas dénuée d'effets secondaires, on note entre autres l'hypopituitarisme, les colites, les hépatites et les pneumopathies interstitielles. La proportion d'effets secondaires de grade 3-4 n'est pas négligeable (42,66,120). La toxicité est augmentée lors de l'utilisation de combinaison d'immunothérapies. En effet le taux d'effets

secondaires de grade 3-4 est de l'ordre de 55% avec l'association d'Ipilimumab et de Nivolumab (43,68,69).

La poursuite de l'immunothérapie soulève également des questions économiques abordées par l'HAS. En effet ces traitements étant très coûteux, l'HAS a sollicité une réflexion sur leur efficacité (121).

L'intégration des soins palliatifs dans la trajectoire des patients doit également trouver sa place depuis ces bouleversements thérapeutiques (122).

D'un côté, la décision d'arrêt de traitement est difficile, risquant de générer un sentiment d'abandon chez le patient et le médecin. D'un autre côté, l'administration du traitement dans les dernières semaines de vie peut gêner la démarche palliative et l'accompagnement du patient en fin de vie. Il est donc difficile, dans l'état actuel des connaissances, de juger les choix pris par l'équipe soignante.

L'incertitude du bénéfice de la poursuite ou non de l'immunothérapie impose au médecin de fournir une information claire au patient sur l'incurabilité de la maladie et l'efficacité des traitements. De nombreux patients recevant un traitement pour des cancers incurables ne sont pas informés que l'objectif des traitements n'est pas curateur ce qui compromet leur capacité à prendre des décisions éclairées (123).

Des études ont montré que les patients atteints d'un cancer avancé accepteraient un traitement toxique à partir d'une chance de guérison de 1% ou d'une augmentation de plus de douze mois de la survie. Dans ces situations un traitement agressif serait plus facilement accepté (124) (125).

#### **5.4. Bouquet d'études**

Ainsi nous avons mené une étude nationale rétrospective cas-témoins de la survie et de la morbidité des patients qui ont poursuivi l'immunothérapie lors de la progression de leur mélanome métastatique en dernière ligne.

Pour analyser en profondeur ces pratiques professionnelles, nous avons couplé cette étude à deux études qualitatives au CHRU de Lille :

- La première étude qualitative (126) explore les réflexions des soignants de dermatologie et

de soins palliatifs du CHRU de Lille et leur collaboration dans la démarche palliative précoce. Les soignants sont, dans cette étude, accompagnés par des chercheurs en éthique médicale et en sciences humaines. En se réunissant régulièrement durant 1 an autour de cas cliniques réels, ils échangent sur leurs expériences d'accompagnement et leurs décisions dans ces situations palliatives en onco-dermatologie. Elle soulève des enjeux de transversalité et d'interdisciplinarité : aspects facilitateurs, obstacles, intérêts, limites, dans l'objectif d'une amélioration des pratiques en particulier auprès des patients atteints de mélanome métastatique et progressant sous immunothérapie.

- La seconde étude qualitative (127) explore le vécu des patients atteints d'un mélanome métastatique progressant sous immunothérapie. Des entretiens individuels, semi-dirigés sont réalisés auprès de patients du CHRU de Lille suivis en dermatologie. Ces entretiens explorent les représentations du patient autour de l'espoir lié à la poursuite de l'immunothérapie. Ils abordent également la satisfaction et les attentes vis-à-vis des soins en situation palliative, la qualité de vie et la tolérance aux traitements.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de comparer la survie globale de patients atteints de mélanome métastatique, à partir de la progression de la maladie sous dernière ligne de traitement par immunothérapie, entre un groupe poursuivant cette thérapeutique par rapport à un autre l'arrêtant.

Les objectifs secondaires sont de comparer le nombre d'effets indésirables de grade 3-4 sous immunothérapie, le nombre de jours d'hospitalisation à partir de la progression jusqu'au décès, le nombre de traitements spécifiques entrepris dans le mois avant le décès ainsi que dans les 15 derniers jours de vie, le nombre de patients bénéficiant d'une prise en charge spécialisée en soins palliatifs entre l'introduction de l'immunothérapie et le décès (notion de mise en place de soins palliatifs clairement explicitée lors des décisions de traitement, hospitalisation en unité de soins palliatifs et/ou consultation avec l'équipe mobile de soins palliatifs) et la survie globale à partir du J1 de l'introduction de la dernière ligne de traitement par immunothérapie.

## 2. Population

La population étudiée concerne les patients adultes décédés d'un mélanome métastatique dont la dernière ligne avant le décès était une immunothérapie (Nivolumab, Pembrolizumab ou Ipilimumab + Nivolumab).

### 3. Recueil de données

Le recueil est rétrospectif.

Les données multicentriques sont issues de MelBase (cohorte nationale de patients atteints de mélanome stade IV ou stade III inopérable avec collection d'une base de données clinico-biologiques).

L'extraction des données a eu lieu le 01 juin 2021.

Pour évaluer l'objectif principal un ajustement avec calcul du score de propension est effectué. Les caractéristiques recherchées pour réaliser cet ajustement sont l'âge, l'ECOG, le taux de LDH, le nombre de sites métastatiques et le nombre de métastases cérébrales. Ces données correspondent aux critères pronostiques reconnus dans la littérature (23,128–133).

Les autres caractéristiques recherchées sont le sexe, le stade AJCC, le numéro de la dernière ligne de traitement, le type d'immunothérapie utilisée en dernière ligne, l'inclusion dans un essai pour cette dernière ligne, la durée de l'administration de l'immunothérapie en dernière ligne avant la progression, le statut BRAF, la meilleure réponse sous cette dernière ligne (stabilité, réponse partielle ou complète), l'origine muqueuse ou cutanée du mélanome.

Le nombre minimum de patient inclus recherché est de 100 patients soit 50 dans chaque groupe.

La date de point est fixée à 6 mois par rapport au dernier gel de base.

### 4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées par les statisticiens du projet MelBase au sein de la polyclinique de dermatologie à l'hôpital Saint-Louis de Paris. L'équipe des statisticiens était composée de Lefevre Wendy et Allayous Clara sous l'égide du Pr Lebbe Céleste.

L'ensemble des variables extraites sont décrites par les statistiques descriptives usuelles.

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles) dans les autres cas. La normalité des distributions est vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Le nombre de données manquantes est rapporté pour chaque variable extraite.

Pour l'analyse de l'objectif principal, la survie globale est obtenue par le test de Logrank, calculée à partir de la date de progression (date d'évaluation). Pour tenir compte des facteurs de confusion, les méthodes du score de propension sont utilisées. La méthode d'ajustement par pondération IPTW (inverse probability of treatment weighting) a été retenue. Pour les données manquantes, une imputation multiple via le package mice est réalisée. Le score de propension correspond à la probabilité estimée à l'instant de la progression, de poursuivre le traitement par immunothérapie conditionnellement aux facteurs de confusion. Les facteurs pronostiques contrôlés sont l'âge (< vs.  $\geq 65$  ans), l'ECOG (< vs.  $\geq 1$ ), le taux de lactico-déshydrogénase (>UNL), le nombre de sites métastatiques (< vs.  $\geq 3$  sites), et la présence de métastase cérébrale lors de la progression (9,23,128–132).

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques initiales

### 1.1. Caractéristiques des patients

A partir de la cohorte nationale MelBase, deux groupes de patients atteints de mélanome métastatique ayant progressé sous immunothérapie en dernière ligne de traitement spécifique, ont été extraits pour cette étude :

Les cas (n1=72) correspondant aux patients ayant poursuivi l'immunothérapie à la progression.

Les témoins (n2=48) correspondant aux patients ayant arrêté l'immunothérapie à la progression.

Un total de 120 patients a été étudié.

Le suivi médian des cas est de 9,1 mois (6,7-18,8) et celui des témoins de 4,1 mois (3,5 -5,6).

Au J1 du début de la dernière ligne de traitement par immunothérapie, sur les 120 patients, 58 étaient des femmes et 62 des hommes. 46 étaient âgés de moins de 65 ans (25 chez les témoins et 21 chez les cas) et 74 étaient âgés de plus de 65 ans (23 chez les témoins et 51 chez les cas). Selon la classification AJCC 49 cas (68,1%) et 37 témoins (77,1%) étaient considérés au stade M1c. L'ECOG était inférieur à 2 pour 56 cas (77%) et 31 témoins (64%), cependant 18,3 % des patients n'a pas d'ECOG renseigné. Le taux de LDH était élevé pour 26 des cas (36,1%) et 24 des témoins (50%), cette donnée est manquante pour 18 des cas (25%) et pour 10 des témoins (20,8%). Des métastases cérébrales étaient décelées chez 22 cas (30,6%) et 19 témoins (39,6%). Plus de trois



cibles métastatiques étaient identifiées chez 39 cas (54%) et chez 33 témoins (68%). Le statut BRAF était sauvage chez 55 cas (76,4%) et 36 témoins (75%), muté chez 12 cas (16,7%) et 11 témoins (22,9%), à trancher (signifie que le génotypage est discordant, en raison d'un statut BRAF muté puis sauvage ou réciproquement durant le suivi) pour 5 cas (6,9%) et 1 témoin (2,1%). Le primitif était un mélanome muqueux pour 7 cas (9,7%) et 4 témoins (8,3%).

		<b>N total</b>	<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>
		N=120 (%)	n1=72 (%)	n2=48 (%)
Sexe	Femme	58 (48,3)	35 (48,6)	23 (47,9)
	Homme	62 (51,7)	37 (51,4)	25 (52,1)
Age	<65 ans	46 (38,3)	21 (29,2)	25 (52,1)
	≥ 65 ans	74 (61,7)	51 (70,8)	23 (47,9)
Stade la maladie selon l'AJCC (7ème édition)	M1a	7 (5,8)	7 (9,7)	0
	M1b	17 (14,2)	11 (15,3)	6 (12,5)
	M1c	86 (71,7)	49 (68,1)	37 (77,1)
ECOG	0	43 (35,8)	22 (30,6)	21 (43,8)
	1	44 (36,7)	34 (47,2)	10 (20,8)
	2	9 (7,5)	5 (6,9)	4 (8,3)
	3	2 (1,7)	1 (1,4)	1 (2,1)
	Non renseigné	22 (18,3)	10 (13,9)	12 (25)
Taux de LDH	Normal	42 (35)	28 (38,9)	14 (29,2)
	Elevé	50 (41,7)	26 (36,1)	24 (50)
	Non renseigné	28 (23,3)	18 (25)	10 (20,8)
Présence de métastases cérébrales	Oui	41 (34,2)	22 (30,6)	19 (39,6)
Nombre de cible métastatique	<3	48 (40)	33 (45,8)	15 (31,2)
	≥ 3	72 (60)	39 (54,2)	33 (68,8)
Statut BRAF	Sauvage	91 (75,8)	55 (76,4)	36 (75)
	Muté	23 (19,2)	12 (16,7)	11 (22,9)
	A trancher	6 (5)	5 (6,9)	1 (2,1)
Mélanome muqueux		11 (9,2)	7 (9,7)	4 (8,3)

Tableau 1: Caractéristiques de la population au J1 de la dernière ligne de traitement par immunothérapie

A la date de progression, sur les 120 patients, l'ECOG était <2 pour 55 cas ( 76,4%) et 19 témoins (39,5%), cependant il était non renseigné pour 2 cas (2,8%) et 4 témoins (8,3%). Le taux de LDH était élevé pour 27 cas (37,5%) et 27 témoins (56,2%), cette information était manquante pour 16 cas (22,2%) et 14 témoins (29,2%). La présence de métastase était constatée chez 37 cas (51,4%) et 27 témoins (52,6%). Il existait 3 ou plus de cibles métastatiques chez 54 cas (75%) et 43 témoins (89,6%).

		<b>N total</b>	<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>
		N=120 (%)	n1=72 (%)	n2=48 (%)
ECOG	0	32 (26)	28 (38,9)	4 (8,3)
	1	42 (34,1)	27 (37,5)	15 (31,2)
	2	16 (13)	8 (11,1)	8 (16,7)
	3	22 (18,3)	6 (8,3)	16 (33,3)
	4	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (2,1)
	Non renseigné	6 (4,9)	2 (2,8)	4 (8,3)
Taux de LDH	Normal	36 (30)	29 (40,3)	7 (14,5)
	Elevé	54 (43,9)	27 (37,5)	27 (56,2)
	Non renseigné	30 (24,4)	16 (22,2)	14 (29,2)
Présence de métastases cérébrales	Oui	64 (52)	37 (51,4)	27 (52,6)
Nombre de cible métastatique	<3	23 (18,7)	18 (25)	5 (10,4)
	≥ 3	97 (80,8)	54 (75)	43 (89,6)

Tableau 2: Caractéristiques de la population à la progression

## 1.2. Caractéristiques de la dernière ligne de traitement

Au cours de cette dernière ligne, 100 patients (83,3%) dont 65 cas (89,3%) et 35 témoins (72,9%) bénéficiaient d'un traitement par Nivolumab ou Pembrolizumab, 7 cas (9,7%) et 5 témoins (10,4%) d'une double immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab, aucun cas ne bénéficiait d'Ipilimumab seul contrairement à 8 témoins (16,6%).

2 cas (2,8%) et 3 témoins (6,2%) étaient inclus dans un essai clinique.

Cette dernière ligne correspondait à la seule et unique ligne de traitement pour 39 des cas (54,2%) et 19 des témoins (39,6%). Elle faisait office de deuxième ligne pour 15 des cas (20,8%) et 17 des témoins (35,4%), de troisième ligne pour 10 cas (13,9%) et 6 témoins (12,5%). Il s'agissait de la 4ème ligne ou plus pour 8 cas (11,2%) et 6 témoins (12,5%).

Aucun patient n'a bénéficié de nouvelle ligne ou d'association thérapeutique spécifique à la progression ou par la suite.

## 1.3. Modes de réponse à l'immunothérapie

La durée médiane entre le J1 du traitement et la progression est de 3,4 mois (2,8-6,0) pour les cas et de 3 mois (2,8-3,4) pour les témoins.

La majorité des patients inclus n'ont jamais obtenu de réponse sous cette dernière ligne thérapeutique, soit 36 des cas (50%) et 42 des témoins (88%). Cependant, avant ou après progression, 42 patients (28%) ont obtenu une période de contrôle de leur maladie sous cette dernière ligne de traitement : 19 patients sous forme de réponse partielle dont 16 cas (22%) et 3 témoins (6%) et 23 patients une stabilité de la maladie dont 20 cas (28%) et 3 témoins (6%). Aucun patient n'a obtenu de réponse complète.

	N total	Cas	Témoins
	N=120 (%)	n1=72 (%)	n2=48 (%)
Réponse complète	0	0	0
Réponse partielle	19 (13)	16 (22)	3 (6)
Stabilité de la maladie	23 (15)	20 (28)	3 (6)
Progression	78 (52)	36 (50)	42 (88)
Réponse objective (réponse complète ou réponse partielle)	19 (13)	16 (22)	3 (6)
Contrôle de la maladie (réponse complète ou réponse partielle ou stabilité)	42 (58)	36 (50)	6 (12)

Tableau 3: Meilleur mode de réponse obtenu sous cette dernière ligne

## 2. Objectif principal

La survie globale calculée à l'aide du score de propension sur les facteurs de confusion connus à la date de progression est de 1,3 mois en médiane (0,95-1,74) pour les témoins et de 4,2 mois en médiane pour les cas (2,6-6,27).

L'estimation de la survie globale à 6 mois de la progression est de 38,7% chez les cas et 2,3 % chez les témoins, à 12 mois de 18,6 % chez les cas et de 0 % chez les témoins.

L'hazard ratio calculé est de 0,20 (0,13-0,33).

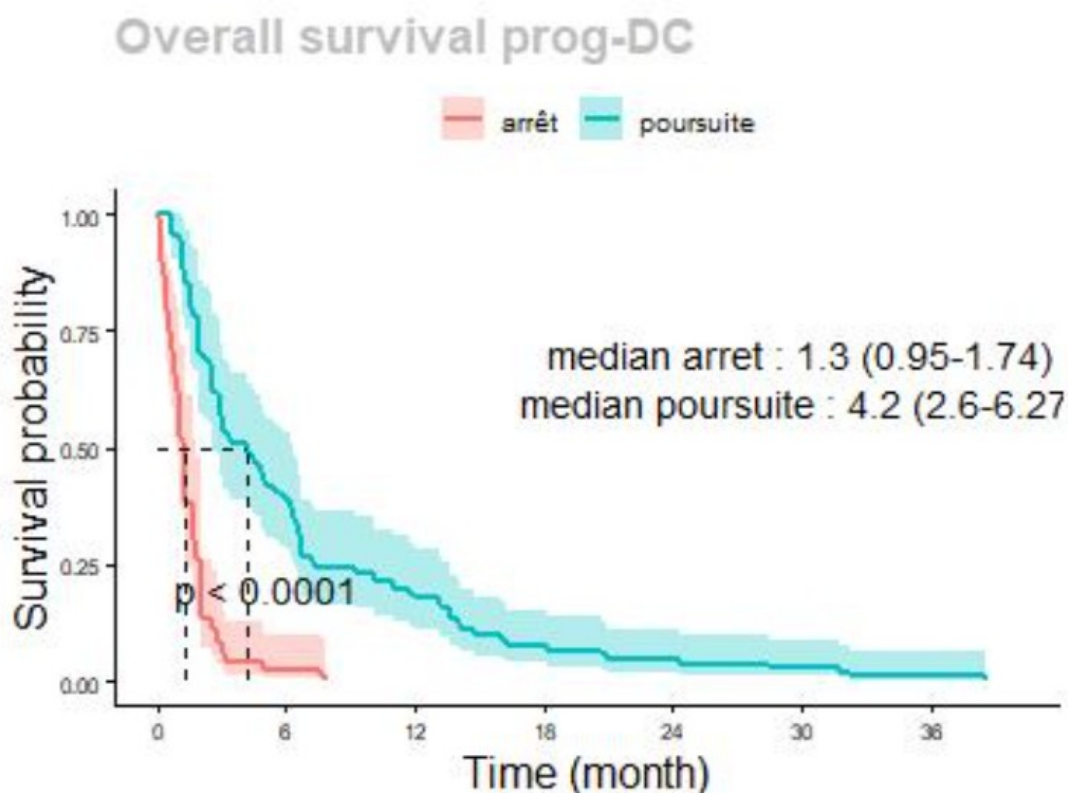


Figure 1: Survie globale calculée à partir de la progression

Nombre de mois à partir de la progression	Survie des cas (%)	Survie des témoins (%)
6	38,7 (28,3-52,9)	2,3 (0,6-9,6)
12	18,6 (11,8-29,4)	0
18	7,5 (3,8-15,1)	0
24	4,6 (1,9-11,0)	0

Tableau 4: Estimation de la survie globale calculée en mois à partir de la progression

### 3. Objectifs secondaires

#### 3.1. Effets indésirables sous immunothérapie

Une toxicité a été déclarée chez 70 patients (soit 58,3%) entre le J1 de cette dernière ligne et la fin du suivi, 47 chez les cas (65,7%) et 23 chez les témoins (47,9%). Sur ces 70 patients, 23 (19,2%) ont eu une toxicité de grade supérieur ou égale à 3 soit 15 cas (20,8%) et 8 témoins (16,6%).

	evt	N total (%)	Cas (%)	Témoins (%)
		N=120	n1=72	n2=48
Grade 3-4				
Investigations	14	9 (6)	7 (10)	2 (4)
Gastrointestinal disorders	4	4 (3)	3 (4)	1 (2)
General disorders and administration site conditions	4	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	3	3 (2)	1 (1)	2 (4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Endocrine disorders	2	2 (1)	1 (1)	1 (2)
Cardiac disorders	1	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1	1 (1)	0 (0)	1 (2)
Nervous system disorders	1	1 (1)	0 (0)	1 (2)
Renal and urinary disorders	1	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1 (1)	1 (1)	0 (0)

Tableau 5: Détails des effets indésirables de grade 3-4

	evt	N total (%)	Cas (%)	Témoins (%)
		N=120	n1=72	n2=48
Grade 1-2				
General disorders and administration site conditions	48	23 (15)	15 (21)	8 (17)
Gastrointestinal disorders	47	26 (17)	16 (22)	10 (21)
Investigations	44	21 (14)	17 (24)	4 (8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	29	22 (15)	18 (25)	4 (8)
Endocrine disorders	17	14 (9)	9 (12)	5 (10)
Metabolism and nutrition disorders	13	8 (5)	5 (7)	3 (6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12	10 (7)	9 (12)	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10	8 (5)	6 (8)	2 (4)
Nervous system disorders	10	6 (4)	4 (6)	2 (4)
Blood and lymphatic system disorders	7	5 (3)	3 (4)	2 (4)
Renal and urinary disorders	3	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Cardiac disorders	2	2 (1)	2 (3)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	2	2 (1)	2 (3)	0 (0)
Eye disorders	2	2 (1)	2 (3)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2	2 (1)	2 (3)	0 (0)
Infections and infestations	2	2 (1)	1 (1)	1 (2)
Reproductive system and breast disorders	2	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Immune system disorders	1	1 (1)	1 (1)	0 (0)

Tableau 6: Détails des effets indésirables de grade 1-2

### 3.2. Hospitalisation après progression

Après progression sous cette dernière ligne de traitement, 80 patients (66,7%) ont été hospitalisés soit 53 cas (73,6%) et 27 témoins (56,3%).

Le nombre de jours d'hospitalisation après la progression est en médiane de 19 jours (12-28) pour

les cas et de 14 jours en médiane (10-23) pour les témoins.

### **3.3. Administration du traitement par immunothérapie proche du décès**

Le traitement par immunothérapie a été administré moins d'un mois avant le décès chez 21 cas (29,1%) et 9 témoins (18,8%) et administré moins de deux semaines avant le décès chez 6 cas (8,3%) et aucun des témoins.

### **3.4. Prise en charge palliative**

Sur les 120 patients, 62 (soit 51,7%) ont bénéficié de prise en charge par une équipe de soins palliatifs après le début de leur dernière ligne. 31 patients (64,6%) dans le groupe arrêt et 31 patients (43,1%) dans le groupe poursuite.

### **3.5. Survie globale à partir du début de la dernière ligne de traitement**

La survie globale entre le J1 de la dernière ligne de traitement par immunothérapie et le décès est en médiane de 8,9 mois (7,72-10) dans le groupe poursuite et de 4,1 mois (3,78-5,26) dans le groupe arrêt.

Il est estimé qu'à 6 mois du début de cette dernière ligne 73,3% (62,9-85,5) des cas sont en vie contre 11,5% (5,5-24,2) des témoins.

## DISCUSSION

### **1.A. Impact de la poursuite de l'immunothérapie à la progression**

La prise en charge des patients atteints d'un mélanome métastatique progressant sous immunothérapie est un défi thérapeutique émergent.

Notre étude évalue la morbi-mortalité de deux groupes de patients progressant sous immunothérapie en dernière ligne, l'un poursuivant cette thérapeutique et l'autre l'arrêtant.

Dans notre analyse, la survie globale des patients poursuivant l'immunothérapie à la progression par rapport à ceux l'arrêtant est allongée. Elle est en médiane de 4,2 mois (2,6-6,27) dans le groupe poursuite et de 1,3 mois (0,95-1,74) dans le groupe arrêt. L'hazard ratio calculé à différents instants de l'étude est de 0,20 (0,13-0,33). La probabilité instantanée de mortalité est en moyenne 5 fois plus faible grâce à la poursuite de l'immunothérapie.

Notre population semble homogène au J1 correspondant à l'introduction de cette dernière ligne de traitement. Cependant, à la progression, elle devient déséquilibrée en faveur du groupe poursuite (taux de LDH plus faible, ECOG meilleur et nombre de sites métastatiques plus faibles). Pour le calcul de la survie globale, cette différence entre les patients tend à être contrôlée par l'utilisation du score de propension. Cette méthode statistique repose sur la prise en compte des facteurs reconnus comme pronostiques (23,128–133). L'hétérogénéité entre les groupes pourrait s'expliquer par une sélection des malades autorisés à poursuivre le traitement à la progression. A ce jour, et en l'absence d'alternative convenable, la poursuite de l'immunothérapie est essentiellement proposée aux patients dont l'état général est conservé, chez qui on attend une meilleure efficacité et tolérance.

Une plus grande proportion de patients dans le groupe poursuite a obtenu, à un moment donné, un contrôle de leur maladie sous cette dernière ligne d'immunothérapie (réponse partielle ou stabilité statuée lors des réévaluations du traitement). Ceci pourrait correspondre à la présence de pseudo-progresseurs ou à un biais de sélection des praticiens dont l'espoir de réduire la cinétique d'évolution de la maladie est majoré chez les patients ayant répondu initialement à l'immunothérapie.

D'autre part on observe que la dernière ligne de traitement correspond au seul et unique traitement administré en proportion plus importante chez les patients du groupe poursuite. Cela pourrait s'expliquer par un sentiment d'abandon renforcé lorsqu'un seul traitement curatif a été tenté.

Enfin, la présence de toxicités de grade 1-2 et 3-4, similaire dans nos deux groupes, ne semble pas être un argument utilisé par les cliniciens pour décider de la poursuite ou de l'arrêt du traitement par immunothérapie en dernière ligne.

## **1.B. Comparaison avec la littérature**

Dans la littérature, l'article de Long et al (88) regroupe de manière rétrospective les données des essais CheckMate 066 et CheckMate 067 concernant les patients poursuivant ou non le Nivolumab au-delà de la progression. Parmi les 526 patients randomisés initialement dans ces essais, 221 ont arrêté le traitement et 85 l'ont poursuivi à la progression. Le taux de survie globale à 24 mois est de 59% pour le groupe poursuite et 25% dans le groupe arrêt. Après la progression, moins de patients dans le groupe poursuite ont reçu un nouveau traitement anticancéreux que dans le groupe arrêt (66% vs 75%). Le nombre médian de doses de Nivolumab reçues après progression dans le groupe poursuite était de 9 (extrêmes : 3-53).

Une analyse de 8 essais multicentriques réalisée par la FDA (134) incluant 2624 patients atteints de mélanome traités par anti-PD1 ont été analysés. Dans ces essais, 1361 patients répondaient aux critères de progression RECIST, 51 % d'entre eux ont poursuivi l'immunothérapie à la progression. La survie globale était de 24,4 mois pour ceux ayant continué l'immunothérapie au-delà de la progression contre 11,2 mois chez ceux qui l'ont arrêté. Cependant la durée médiane d'administration du traitement à la progression chez les non pseudo-progresseurs était seulement de 1,41 mois.



Les limites de ces deux travaux reposent sur des caractéristiques hétérogènes des patients à la progression en faveur des groupes « poursuite ». De plus, plusieurs patients après progression présentaient une réponse tardive sous immunothérapie, 19% des patients pour l'analyse de la FDA et 28 % des patients poursuivant l'immunothérapie pour l'article de Long et al. La présence de pseudo-progresseurs dans ces deux papiers s'explique par le fait que le phénomène de pseudo-progression était inconnu et difficilement pris en compte au début de l'utilisation de l'immunothérapie. Actuellement les nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale et parfois la confirmation rapprochée de la progression par imagerie, permet de mieux prendre en compte cette particularité en l'absence de flambée évolutive de la maladie. Un autre biais présent dans ces études est l'administration de nouvelles lignes de traitement dans les suites de la progression.

Notre étude présente trois avantages :

- un calcul de la survie ajustée aux facteurs pronostiques reconnus,
- une absence de ligne de traitement supplémentaire à la progression sous immunothérapie,
- la réalisation d'une étude en vie « réelle » avec des patients en moins en bon état général que dans les essais.

En effet les caractéristiques de nos patients ne sont pas semblables à celles des études de la littérature en raison d'une population dont la proportion d'ECOG 0 à 1 est bien inférieure à la progression.

Cependant, notre travail présente les limites suivantes :

- la petite taille de l'échantillon,
- l'utilisation de données rétrospectives,
- l'hétérogénéité de la population à la progression,
- la probable présence de pseudo-progresseurs dans le groupe poursuite.

Dans un résumé de l'ASCO de 2018 présenté par Goldinger et al (135), 463 patients traités entre 2007 et 2017 par chimiothérapie après échec de l'immunothérapie ont été analysés. La survie globale médiane depuis le début de la chimiothérapie était de 16,8 mois chez les répondeurs (faible effectif) et de 6,5 mois chez les non répondeurs. Nos résultats mettent en évidence une survie

globale médiane plus basse après échec de l'immunothérapie à 4,8 mois dans le groupe poursuite. Cette différence pourrait s'expliquer par la sélection de patients dont l'état général est assez satisfaisant pour recevoir des cures de chimiothérapie et dont une proportion non négligeable a pu bénéficier d'une thérapeutique active dans les suites (48%).

L'essai CA209066 (134) a évalué l'opportunité de poursuivre le traitement à la progression dans le cadre d'un essai en maintenant l'aveugle. Les patients pouvaient poursuivre le traitement dans lequel ils étaient assignés à la progression (Nivolumab ou Dacarbazine). Sur les 250 patients progresseurs selon RECIST, 59 ont poursuivi le Nivolumab et 54 la Dacarbazine. La survie globale semble similaire dans les sous groupes de patients traités au-delà de la progression par Nivolumab et Dacarbazine (probabilité de survie à 1 an de 62% pour le groupe Nivolumab contre 61% dans le groupe Dacarbazine). La survie globale est également proche entre le groupe poursuite du Nivolumab et arrêt du Nivolumab à la progression (probabilité de survie à 1 an de 62% vs. 61%). Cependant ces chiffres sont à relativiser car le délai médian de traitement après progression est court, à savoir 1,3 mois dans le groupe Nivolumab et 0,4 mois dans le groupe Dacarbazine.

Notre étude semble indiquer un impact négatif modéré sur le profil de sécurité à la poursuite de l'immunothérapie à la progression. En effet 8 patients dans le groupe arrêt (16,6%) et 15 patients dans le groupe poursuite (20,8%) ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4. 70 de l'ensemble des patients soit 58,3% ont présenté au moins une toxicité. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature en considérant que les patients inclus ont bénéficié en majorité d'anti-PD1 seul, mais certains d'anti-CTLA-4 seul et 10 % de la combinaison anti-CTLA-4/anti PD-1 (37,38,41,43,64–66). Dans l'étude de Long et al (88) évaluant l'impact de la poursuite ou de l'arrêt du Nivolumab, 44% des patients du groupe arrêt et 67% du groupe poursuite ont présenté au moins un effet indésirable imputable au traitement. Seulement 4% du groupe arrêt et 6% du groupe poursuite ont manifesté une complication de grade 3-4. Ces données semblent sous-estimées par rapport aux autres études (42,66,67,120,136). Dans celui de la FDA (134), 11 % des patients dans la cohorte de traitement au-delà de la progression et 16 % dans la cohorte sans traitement au-delà de la progression ont eu un effet indésirable lié au système immunitaire.

## **2.A Prise en charge lors de la fin de vie**

Dans notre étude, la proportion de patients hospitalisés après progression concerne la moitié des patients du groupe arrêt et les trois quarts du groupe poursuite. Ces chiffres s'expliquent par la complexité de la prise en charge des patients multi-métastatiques. Comme le montre une étude sur

l'activité française des services de dermatologie, l'un des premiers motifs d'hospitalisation est l'oncologie (100). Le nombre cumulé de jours d'hospitalisation est également grand pour les cas. Néanmoins l'arrêt des traitements spécifiques n'assure pas pour autant une prise en charge uniquement ambulatoire aux patients atteints de mélanome métastatique palliatifs.

Une part plus importante de patients s'est vue administrer l'immunothérapie dans le mois ainsi que les 15 jours avant le décès dans le groupe poursuite. La décision d'arrêter l'immunothérapie à la progression semble épargner aux patients une injection de traitement dans les 15 jours avant le décès, mais ne diminue pas fortement le taux de traitement spécifique reçu un mois avant le décès. Le fait que près de 10% des cas aient pu recevoir une injection d'immunothérapie dans les 15 jours précédant le décès interroge sur les critères entrant en jeu dans la décision de réaliser ou de ne pas réaliser une cure de traitement chez un patient en situation palliative d'un mélanome métastatique. De nombreux travaux suggèrent que, proche de la mort, la poursuite d'un traitement actif est un indicateur d'agressivité des soins de fin de vie ayant des répercussions négatives (103,104). Nos chiffres sur le taux d'administration des traitements proches de la mort sont semblables à ceux de l'étude de Gallais (108) à l'ère de la chimiothérapie. En effet leurs résultats mettent en évidence un taux de réalisation de chimiothérapie à 25,9 % dans le dernier mois de vie et à 12,9 % dans les deux dernières semaines de vie. Ces situations interrogent sur l'obstination déraisonnable en oncologie.

On peut tout d'abord noter la difficulté pour un clinicien d'estimer l'espérance de vie de son patient, en fin de vie. La littérature retrouve une surestimation globale de l'espérance de vie évaluée par l'oncologue à la survie réelle des patients en situation terminale (137–139).

On peut ensuite identifier la complexité pour l'oncologue à réévaluer la pertinence d'un traitement spécifique et à prendre la décision d'arrêter lorsque les imageries d'évaluation ne sont plus ou moins réalisées. Le contexte d'incertitude donnerait alors toujours « une petite chance » au traitement de fonctionner, sans preuve de son efficacité (126). Enfin, on peut évoquer le fait que pour une partie de ces patients, les « soins oncologiques tardifs » peuvent avoir plus de sens que l'abstention thérapeutique, même en toute fin de vie. Le concept de l'espoir en santé est souvent utilisé par les oncologues pour justifier la poursuite de traitements spécifiques (140,141). Néanmoins, de nombreux travaux ont montré que l'espoir est un concept dynamique, mouvant et multifactoriel. L'arrêt des traitements spécifiques en oncologie n'est pas synonyme de fin de l'espoir lorsque la communication et l'accompagnement du patient est de qualité (142–144). Leblanc (113) souligne le renforcement du sentiment d'espoir des cliniciens généré par les nouvelles thérapeutiques comme l'immunothérapie ainsi que les lacunes de communication avec le

patient sur le pronostic dans ce contexte d'incertitude.

Une différence est visible concernant le recours aux soins palliatifs entre nos deux groupes. 64,6 % des patients du groupe arrêt et 43,1 % du groupe poursuite en ont bénéficié. Historiquement, les soins palliatifs intervenaient en relais de la prise en charge oncologique active, relais s'établissant dans une temporalité choisie par l'oncologue. Cette rupture entre phase curative et phase palliative tend à s'effacer en raison de soins palliatifs précoces (94). Dans notre étude, on met en évidence que l'arrêt des traitements spécifiques est associé à l'augmentation des prises en charge palliatives spécialisées. Cette association peut être le fait d'une population plus symptomatique dans le groupe témoin. Cette hypothèse est renforcée par le nombre médian de jours d'hospitalisation après la progression peu différent entre les deux groupes, alors que l'espérance de vie des témoins est bien plus courte.

Nos chiffres démontrent également qu'une prise en charge conjointe entre soins palliatifs et onco-dermatologues est tout à fait possible et non exclue lors de la poursuite d'un traitement actif tel que l'immunothérapie. C'est un gage indiscutable d'amélioration de la qualité de vie (94). Dans l'étude de Gallais et al. (108) moins de 22 % des patients étaient décédés sans identification de leurs besoins en soins palliatifs. Cependant, la part des patients dont les besoins étaient identifiés et ayant bénéficié d'une prise en charge palliative spécialisée, n'était pas mentionnée. Alors que la majorité des oncologues conviennent qu'une orientation précoce vers les soins palliatifs est bénéfique, les études y démontrent un recours tardif et limité (145,146). Fox et al. (112) ont mis en lumière certaines limites à la diffusion de la démarche palliative dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique. Parmi elles, on peut citer la transition difficile vers les soins palliatifs, en l'absence de définition formalisée du « bon moment » pour les onco-dermatologues, et par leur positionnement de « curateur » entraînant un conflit de loyauté vis-à-vis du patient. L'équipe de Fox décrit également la variabilité des trajectoires de vie des patients ainsi que le manque de préparation des soignants à l'échec (110). Au regard de nos résultats, la décision de poursuivre l'immunothérapie à la progression semble être un frein à l'introduction d'une prise en charge palliative spécialisée. Cela nécessite d'être confronté aux données des études qualitatives décrivant les motivations d'une collaboration entre les équipes palliatives et curatives ainsi que celles explorant le vécu des patients qui poursuivent l'immunothérapie et qui bénéficient d'une prise en charge palliative spécialisée.

## **2.B Analyse des résultats au regard des études qualitatives**

Ce travail s'articule avec deux autres études qualitatives afin d'englober les problématiques diverses posées par la poursuite de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique palliatif.

La première (126) se base sur les réflexions des soignants au sujet de la démarche palliative, notamment lorsque l'immunothérapie est poursuivie à la progression. Il en ressort qu'une systématisation de la prise en charge palliative semble impossible. Cela peut être en partie lié aux incertitudes apportées par la révolution de l'immunothérapie, mais également aux critères subjectifs et complexes, propres à chaque patient. Ainsi la poursuite de l'immunothérapie à la progression, la décision d'arrêter les bilans d'imagerie de réévaluation et l'organisation d'une consultation avec une équipe spécialisée en soins palliatifs ne se sont pas toujours montrées pertinentes. Les soignants n'identifient pas de critères généralisables pouvant permettre la création d'un algorithme de prise en charge systématisée. L'effort des équipes de soins pour instaurer une communication de qualité avec le patient et son entourage ainsi que la recherche permanente de leur consentement dans les décisions permettent d'établir une prise en charge plus personnalisée. Cela semble être pour les cliniciens un gage de qualité dans les soins de fin de vie.

Les résultats de notre étude quantitative apportent des informations complémentaires permettant d'enrichir les informations fournies aux patients, notamment sur le pronostic à poursuivre ou non l'immunothérapie. Cependant une prise en charge identique de chaque patient est impossible. Dans ces situations palliatives, la prise de décision rationnelle des oncologues est contrebalancée par les attentes et souhaits du patient.

La deuxième étude (127) explore le vécu des patients en phase palliative dans le cadre du mélanome métastatique. Les entretiens mettent en exergue les sentiments ambivalents d'espoir et d'incertitude ressentis par les patients. Ces derniers comprennent l'impossibilité de guérir de leur maladie, leur fin de vie proche, mais gardent malgré tout un espoir de vivre parfois irrationnel, alimenté en partie par la poursuite du traitement. Ils souhaitent attester qu'ils se sentent bien vivants (maintien d'une forme d'espoir, volonté de lutter, quête de sens, refus d'une acceptation), tout en faisant part de leur grande vulnérabilité (modifications physiques et psychologiques, incertitude du lendemain, ombre constante de la mort) nécessitant un accompagnement. En tant qu'expert de leur propre maladie, les patients ayant participé à l'étude partagent aux cliniciens leur récit de vie, appelant à être reconnus dans leur singularité.

Nos résultats apportent des pistes sur le questionnement autour du « bon soin » en situation palliative. Elle démontre que l'ambivalence du patient et des cliniciens, peut être contenue par une approche conjointe entre soignants de dermatologie et de soins palliatifs même lors de la poursuite d'un traitement spécifique. La recherche médicale s'intéresse peu à la population de patients en phase palliative. Or, les données issues de la recherche peuvent participer à l'amélioration des pratiques professionnelles.

## CONCLUSION

Ce travail étudie l'impact de la poursuite de l'immunothérapie sur la morbi-mortalité de patients atteints de mélanome métastatique en progression sous cette dernière ligne thérapeutique. Il se focalise sur la survie globale de ces patients. La survie semble augmenter après progression en cas de poursuite du traitement avec un profil de sécurité satisfaisant.

Cette étude étant rétrospective, elle ne permet pas d'affirmer l'efficacité de cette pratique. Un essai randomisé serait nécessaire pour affirmer la supériorité à poursuivre l'immunothérapie en cas de progression. Pour des raisons éthiques, la réalisation d'essais randomisés est cependant difficilement entendable dans les contextes de fin de vie.

La poursuite de l'immunothérapie ne semble pas empêcher la mise en place d'une démarche palliative. Toutefois la proportion de patients ne bénéficiant pas d'une prise en charge palliative ainsi que celle bénéficiant de l'administration de l'immunothérapie proche de la mort mettent en évidence une marge de progression dans l'intégration des soins palliatifs aux soins oncologiques classiques.

Une étude observationnelle sur les pratiques Françaises s'intéressant aux soins palliatifs du mélanome métastatique, notamment avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques, permettrait de mieux décrire les pratiques afin de les améliorer.

A la lumière des résultats, il serait également intéressant de poursuivre nos recherches par l'identification de variables déterminant la prise en charge palliative spécialisée auprès de patients atteints de mélanome métastatique en dernière ligne de traitement afin d'identifier une population pouvant plus particulièrement en bénéficier.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume1-Tumeurs solides. 2019 juill.
2. HAS. (page consultée le 08/02/2020). Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la Détection précoce du mélanome cutané 2012. [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/recommandation\\_actualisation\\_de\\_la\\_revue\\_de\\_la\\_litterature\\_dune\\_recommandation\\_en\\_sante\\_publique\\_sur\\_la\\_detection\\_precoce\\_du\\_melanome\\_cutane.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/recommandation_actualisation_de_la_revue_de_la_litterature_dune_recommandation_en_sante_publique_sur_la_detection_precoce_du_melanome_cutane.pdf).
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):28-44.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):45-60.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. sept 2005;41(14):2040-59.
6. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*. août 2009;10(8):751-2.
7. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. juill 2006;155(1):1-8.
8. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer*. 15 avr 2001;91(8):1520-4.
9. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and Attributable Risks in Cutaneous Melanoma: Effects of Proband and Age. *J Invest Dermatol*. févr 2003;120(2):217-23.
10. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Familial Melanoma: A Meta-analysis and Estimates of



- Attributable Fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 janv 2010;19(1):65-73.
11. Aoude LG, Wadt KAW, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after *CDKN2A*. *Pigment Cell Melanoma Res.* mars 2015;28(2):148-60.
  12. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2015;142(1):26-36.
  13. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early Detection of Malignant Melanoma: The Role of Physician Examination and Self-Examination of the Skin. *CA Cancer J Clin.* 1 mai 1985;35(3):130-51.
  14. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological Value of ABCDE Criteria in the Diagnosis of Cutaneous Pigmented Tumors. *Dermatology.* 1998;197(1):11-7.
  15. Mackie RM. Malignant melanoma: a guide to early diagnosis. Glasgow (UK): University of Glasgow; 1989.
  16. HAS. (page consultée le 08/02/2020). Stratégie de diagnostic précoce du mélanome 2006. [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/melanome\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/melanome_synthese.pdf).
  17. Grob JJ. The « Ugly Duckling » Sign: Identification of the Common Characteristics of Nevi in an Individual as a Basis for Melanoma Screening. *Arch Dermatol.* 1 janv 1998;134(1):103-a-104.
  18. Osborne JE, Bourke JF, Graham-Brown RAC, Hutchinson PE. False negative clinical diagnoses of malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 24 mai 1999;140(5):902-8.
  19. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* mars 2002;3(3):159-65.
  20. Mise à jour 2011 des comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. Traitements, soins et innovations. INCa. 2011. 90 p.
  21. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob J-J. Mélanome. *EMC-Dermatologie* 2015; 10(1):1- 19.
  22. Guillot B, Dalac S, Denis M, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bull Cancer (Paris).* sept 2016;103(9):743-52.
  23. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: *AJCC 8<sup>th</sup> Edition.* *CA Cancer J Clin.* nov 2017;67(6):472-92.
  24. in 't Hout FEM, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic Importance of the Extent of Ulceration in Patients With Clinically Localized Cutaneous Melanoma: *Ann Surg.* juin 2012;255(6):1165-70.
  25. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, Mariani L, Patuzzo R, Ruggeri R, et al. Prediction of Survival in Patients With Thin Melanoma: Results From a Multi-Institution Study. *J Clin Oncol.*

- 10 août 2014;32(23):2479-85.
26. Cadili A, Dabbs K, Scolyer RA, Brown PT, Thompson JF. Re-evaluation of a Scoring System to Predict Nonsentinel-Node Metastasis and Prognosis in Melanoma Patients. *J Am Coll Surg.* oct 2010;211(4):522-5.
  27. Mitra A, Conway C, Walker C, Cook M, Powell B, Lobo S, et al. Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *Br J Cancer.* oct 2010;103(8):1229-36.
  28. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* août 2004;40(12):1825-36.
  29. Guillot B, Charles J, Cupissol D, Dupuy A, Dutriaux C, Gangloff D, et al. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. *Société française de dermatologie.* 2017. 64 p.
  30. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol.* janv 2018;31(1):24-38.
  31. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* avr 2012;12(4):298-306.
  32. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):56-61.
  33. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. *Rev Médecine Interne.* oct 2016;37(10):694-700.
  34. Olive D, le Thi S, Xerri L, Hirsch I, A. Nunès J. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences.* oct 2011;27(10):842-9.
  35. Sznol M, Chen L. Antagonist Antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the Treatment of Advanced Human Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2013;19(5):1021-34.
  36. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2443-54.
  37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
  38. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2517-26.
  39. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 1 avr 2015;33(10):1191-6.

40. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2014;141(11):671-81.
41. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2019;20(9):1239-51.
42. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 1 févr 2019;5(2):187.
43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 17 oct 2019;381(16):1535-46.
44. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2019;25(17):5191-201.
45. Lam WS-T, Wang LZ, Roudi R, Yong W-P, Syn NL, Sundar R. Resisting resistance to cancer immunotherapy. *Thorac Cancer*. mai 2018;9(5):507-8.
46. Li J, Stanger BZ. How Tumor Cell Dedifferentiation Drives Immune Evasion and Resistance to Immunotherapy. *Cancer Res*. 1 oct 2020;80(19):4037-41.
47. Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell*. 13 avr 2020;37(4):443-55.
48. Robert C. Quoi de neuf en oncodermatologie? *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2018;145:VIIS40-6.
49. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020;11:2105.
50. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 12 oct 2018;362(6411):eaar3593.
51. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. mars 2019;30(3):385-96.
52. Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance AM, Grob J-J, Mortier L, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):9503-9503.
53. Hodi FS, Kluger H, Sznol M, Carvajal R, Lawrence D, Atkins M, et al. Abstract CT001: Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. In: *Clinical Trials* [Internet].

- American Association for Cancer Research; 2016 [cité 1 juill 2021]. p. CT001-CT001. Disponible sur: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.AM2016-CT001>
54. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* août 2009;58(8):1297-306.
  55. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2017;23(8):1920-8.
  56. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):748-62.
  57. Champiat S, Besse B, Marabelle A. Hyperprogression during immunotherapy: do we really want to know? *Ann Oncol.* juill 2019;30(7):1028-31.
  58. Champiat S. Cancéropôle île de France. (page consultée le 08/08/2021). Hyperprogression sous immunothérapie anti-PD1/PD-L1.[en ligne]. <https://www.canceropole-idf.fr/wp-content/uploads/2019/05/sem2019-kpole-Colloque-06-champiat.pdf>.
  59. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):e143-52.
  60. Menu Y. iRECIST pour (pas seulement) les nuls. *J Imag Diagn Interv.* avr 2019;2(2):83-7.
  61. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 20 juin 2015;33(18):2092-9.
  62. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* févr 2016;54:139-48.
  63. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
  64. Sullivan RJ, Flaherty KT. Pembrolizumab for Treatment of Patients with Advanced or Unresectable Melanoma. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2015;21(13):2892-7.
  65. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
  66. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
  67. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of

- Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 1 mars 2017;35(7):785-92.
68. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
69. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 5 oct 2017;377(14):1345-56.
70. WHO. (page consultée le 01/05/2020). Glossaire de la promotion de la santé [en ligne]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67245/WHO\\_HPR\\_HEP\\_98.1\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67245/WHO_HPR_HEP_98.1_fre.pdf).
71. Coates A, GebSKI V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol.* déc 1992;10(12):1833-8.
72. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes.* déc 2009;7(1):102.
73. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-Related Quality-of-Life Parameters as Independent Prognostic Factors in Advanced or Metastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 15 févr 2003;21(4):673-8.
74. Butow PN, Coates AS, Dunn SM. Psychosocial Predictors of Survival in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* juill 1999;17(7):2256-2256.
75. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol.* avr 2005;3(2):139-45.
76. McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups. *Med Care.* janv 1994;32(1):40-66.
77. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 mars 1993;85(5):365-76.
78. Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, Arenbergerova M, Samimi M, Manolache L, et al. Quality of life measurement in skin cancer patients: literature review and position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes, Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2019;33(5):816-27.
79. Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, et al. Estimation de la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome métastatique en pratique courante en France. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2018;145(12):S57.

80. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Eur J Cancer*. nov 2016;67:46-54.
81. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol*. oct 2016;27(10):1940-6.
82. Malkhasyan KA, Zakharia Y, Milhem M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res*. janv 2017;30(6):511-20.
83. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer*. sept 2017;82:80-91.
84. Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Masucci GV, Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*. nov 2017;86:115-24.
85. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1668-74.
86. Robert C, Marabelle A, Herrscher H, Caramella C, Rouby P, Fizazi K, et al. Immunotherapy discontinuation — how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. nov 2020;17(11):707-15.
87. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, Goldinger SM, Geukes Foppen MH, Hoejberg L, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*. juill 2019;30(7):1154-61.
88. Long GV, Weber JS, Larkin J, Atkinson V, Grob J-J, Schadendorf D, et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 1 nov 2017;3(11):1511.
89. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol*. sept 2017;72(3):368-76.
90. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression. *Clin Lung Cancer*. mai 2019;20(3):178-185.e2.
91. Gandara DR, von Pawel J, Mazieres J, Sullivan R, Helland Å, Han J-Y, et al. Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study. *J Thorac Oncol*. déc 2018;13(12):1906-18.
92. Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France (page consultée le 20/07/2021). [en ligne]. [https://www.parlons-fin-de-vie.fr/wp-content/uploads/2020/10/atlas\\_2020.pdf](https://www.parlons-fin-de-vie.fr/wp-content/uploads/2020/10/atlas_2020.pdf).

93. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early Specialty Palliative Care — Translating Data in Oncology into Practice. *N Engl J Med*. 12 déc 2013;369(24):2347-51.
94. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. nov 2018;19(11):e588-653.
95. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 1 mai 2015;33(13):1438-45.
96. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):733-42.
97. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 10 mars 2017;35(8):834-41.
98. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal Perceptions of Prognosis and Goals of Therapy in Patients With Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Results of a Randomized Study of Early Palliative Care. *J Clin Oncol*. 10 juin 2011;29(17):2319-26.
99. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mars 2018;19(3):394-404.
100. Nottelmann L, Jensen LH, Vejlgard TB, Groenvold M. A new model of early, integrated palliative care: palliative rehabilitation for newly diagnosed patients with non-resectable cancer. *Support Care Cancer*. sept 2019;27(9):3291-300.
101. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. mai 2014;383(9930):1721-30.
102. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat Care*. déc 2011;10(1):14.
103. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life: Is It a Quality-of-Care Issue? *J Clin Oncol*. 10 août 2008;26(23):3860-6.
104. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying Potential Indicators of the Quality of End-of-Life Cancer Care From Administrative Data. *J Clin Oncol*. 15 mars 2003;21(6):1133-8.
105. Brumley R, Enguidanos S, Jamison P, Seitz R, Morgenstern N, Saito S, et al. Increased Satisfaction with Care and Lower Costs: Results of a Randomized Trial of In-Home Palliative Care: RANDOMIZED IN-HOME PALLIATIVE CARE TRIAL. *J Am Geriatr Soc*. juill 2007;55(7):993-1000.

106. Luta X, Maessen M, Egger M, Stuck AE, Goodman D, Clough-Gorr KM. Measuring Intensity of End of Life Care: A Systematic Review. Dal Pizzol F, éditeur. PLOS ONE. 14 avr 2015;10(4):e0123764.
107. Modeste AB, Josset V, Hautemaniere A, Roujeau JC, Plantin P, Joly P, et al. [Survey on the activity of hospital departments of dermatology in France]. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2002;129(11):1266-70.
108. Gallais Sérézal I, Beaussant Y, Rochigneux P, Tournigand C, Aubry R, Lindelöf B, et al. End-of-life care for hospitalized patients with metastatic melanoma in France: a nationwide, register-based study. *Br J Dermatol.* sept 2016;175(3):583-92.
109. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* déc 2005;17(6):505-9.
110. Fox JA, Rosenberg J, Ekberg S, Langbecker D. Palliative care in the context of immune and targeted therapies: A qualitative study of bereaved carers' experiences in metastatic melanoma. *Palliat Med.* déc 2020;34(10):1351-60.
111. Levy D, Dhillon HM, Lomax A, Marthick M, McNeil C, Kao S, et al. Certainty within uncertainty: a qualitative study of the experience of metastatic melanoma patients undergoing pembrolizumab immunotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mai 2019;27(5):1845-52.
112. Fox J, Windsor C, Connell S, Yates P. The positioning of palliative care in acute care: A multiperspective qualitative study in the context of metastatic melanoma. *Palliat Support Care.* juin 2016;14(3):259-68.
113. LeBlanc TW. Hoping for the best and preparing for the worst: a forgotten maxim in the immunotherapy era? *Palliat Med.* déc 2020;34(10):1289-90.
114. Bironzo P, Pignataro D, Audisio M, Tagliamento M, Paratore C, Tabbò F, et al: Association between opioids and outcome of 1st line immunotherapy in advanced NSCLC patients: A retrospective evaluation. *JTO* 14: s713, 2019.
115. Botticelli A, Cirillo A, Pomati G, Cerbelli B, Scagnoli S, Roberto M, et al. The role of opioids in cancer response to immunotherapy. *J Transl Med.* 23 mars 2021;19(1):119.
116. Rinaldi S, Marcantognini G, Fiordoliva I, di Pietro Paolo M, Morgese F, Toriniai M, Burattini L and Berardi R: The negative prognostic role of opioids in patients with NSCLC treated with immunotherapy. Presented at MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, San Francisco, CA, 2019.
117. Maltoni M, Rossi R. Risk of detrimental recommendations for cancer pain management. *J Transl Med.* 20 avr 2021;19(1):160.
118. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* avr 2019;30(4):582-8.



119. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1889-94.
120. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
121. HAS. (page consultée le 25/07/2021). Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA. [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/la\\_recommandation\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_melanome\\_par\\_les\\_nouvelles\\_immunotherapies\\_anti-pd1\\_opdivo\\_et\\_keytruda.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf).
122. Davis MP, Panikkar R. Checkpoint Inhibitors, Palliative Care, or Hospice. *Curr Oncol Rep*. janv 2018;20(1):2.
123. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *N Engl J Med*. 25 oct 2012;367(17):1616-25.
124. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 2 juin 1990;300(6737):1458-60.
125. McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL, Russell G, Craven B, Yellen SB. Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. avr 1995;13(4):858-68.
126. Prod'homme-Pruvot Chloé. Les soins palliatifs précoces à l'ère de l'immunothérapie dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique : démarche de réflexion éthique au CHU de Lille. Mémoire du D.E.S.C Médecine de la Douleur-Médecine Palliative. Sous la direction de Magali Pierrat. Lille. Faculté de médecine Henri Warembourg. 2019. 40 p.
127. Sena Nicolas. Vécu des patients atteints d'un mélanome multimétastatique en phase palliative en cours d'immunothérapie ou de thérapie ciblée au CHRU de Lille. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine. Sous la direction de Touzet Licia. Lille. Faculté de médecine Henri Warembourg. 2019. 141 p.
128. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société française de dermatologie, septembre 2017.
129. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2001;19(16):3622-34.
130. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu W-J, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 15 avr 2011;117(8):1687-96.
131. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a

- pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2000;18(22):3782-93.
132. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RRH, Hospers GAP, van den Eertwegh AJM, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 8 mars 2014 [cité 22 juill 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00262-014-1528-9>
133. Ribero S, Stucci L, Marra E, Marconcini R, Spagnolo F, Orgiano L, et al. Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):624-9.
134. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, Mushti S, Chen H, He K, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. févr 2018;19(2):229-39.
135. Goldinger SM, Lo S, Hassel JC, Forschner A, McKean MA, Zimmer L, et al. The utility of chemotherapy after immunotherapy failure in metastatic melanoma: A multicenter case series. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):e21588-e21588.
136. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. nov 2018;19(11):1480-92.
137. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in physicians' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *West J Med*. mai 2000;172(5):310-3.
138. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 26 juill 2003;327(7408):195-8.
139. Cheon S, Agarwal A, Popovic M, Milakovic M, Lam M, Fu W, et al. The accuracy of clinicians' predictions of survival in advanced cancer: a review. *Ann Palliat Med*. janv 2016;5(1):22-9.
140. Daneault S, Dion D, Sicotte C, Yelle L, Mongeau S, Lussier V, et al. Hope and Noncurative Chemotherapies: Which Affects the Other? *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2310-3.
141. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: « when is enough, enough? » *JAMA*. 11 juin 2008;299(22):2667-78.
142. Dufault K, Martocchio BC. Symposium on compassionate care and the dying experience. Hope: its spheres and dimensions. *Nurs Clin North Am*. juin 1985;20(2):379-91.
143. Clayton JM, Hancock K, Parker S, Butow PN, Walder S, Carrick S, et al. Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review. *Psychooncology*. juill 2008;17(7):641-59.
144. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leighl N, et al. Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2005;23(6):1278-88.

145. Johnson CE, Girgis A, Paul CL, Currow DC. Cancer specialists' palliative care referral practices and perceptions: results of a national survey. *Palliat Med.* janv 2008;22(1):51-7.
146. Wentlandt K, Krzyzanowska MK, Swami N, Rodin GM, Le LW, Zimmermann C. Referral Practices of Oncologists to Specialized Palliative Care. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4380-6.

## ANNEXES

TUMEURS : T	GANGLIONS : N	METASTASES : M
<p><b>T1</b> Breslow &lt; 1 mm</p> <p>-a : tumeur &lt;0,8 mm sans ulcération</p> <p>-b : tumeur &lt;0,8 mm avec ulcération ou tumeur de 0,8 à 1mm d'épaisseur</p>	<p><b>N0</b> Pas de ganglions envahis</p> <p><b>N1</b> Métastases dans un ganglion ou emboles lymphatiques sans métastases ganglionnaires</p> <p>-a : micrométastases</p> <p>-b : macrométastases</p> <p>-c : métastases en transit/satellites sans métastases régionales ganglionnaires</p>	<p><b>M0</b> Pas de métastases à distance</p> <p><b>M1</b> Métastases à distance</p> <p>-a : métastases cutanées, sous-cutanées, ganglionnaires à distance</p> <p>-b : métastases pulmonaires</p> <p>-c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central</p> <p>-d : métastases associées au système nerveux central</p>
<p><b>T2</b> Breslow 1 à 2 mm</p> <p>-a : sans ulcération</p> <p>-b : avec ulcération</p>	<p><b>N2</b> Métastases dans 2 ou 3 ganglions ou emboles lymphatiques avec métastases ganglionnaires</p> <p>-a : micrométastases</p> <p>-b : macrométastases</p> <p>-c : métastases en transit/satellites avec métastases</p>	
<p><b>T3</b> Breslow 2 à 4 mm</p> <p>-a : sans ulcération</p> <p>-b : avec ulcération</p>		

<p><b>T4</b> Breslow &gt;4 mm -a : sans ulcération -b : avec ulcération</p>	<p>régionales ganglionnaires</p> <p><b>N3 :</b> 4 ganglions métastatiques ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 ganglions métastatiques ou plus -a : micrométastases -b : macrométastases -c : métastases en transit/satellites avec <math>\geq 2</math> ganglions métastatiques régionaux</p>	
---	---	--

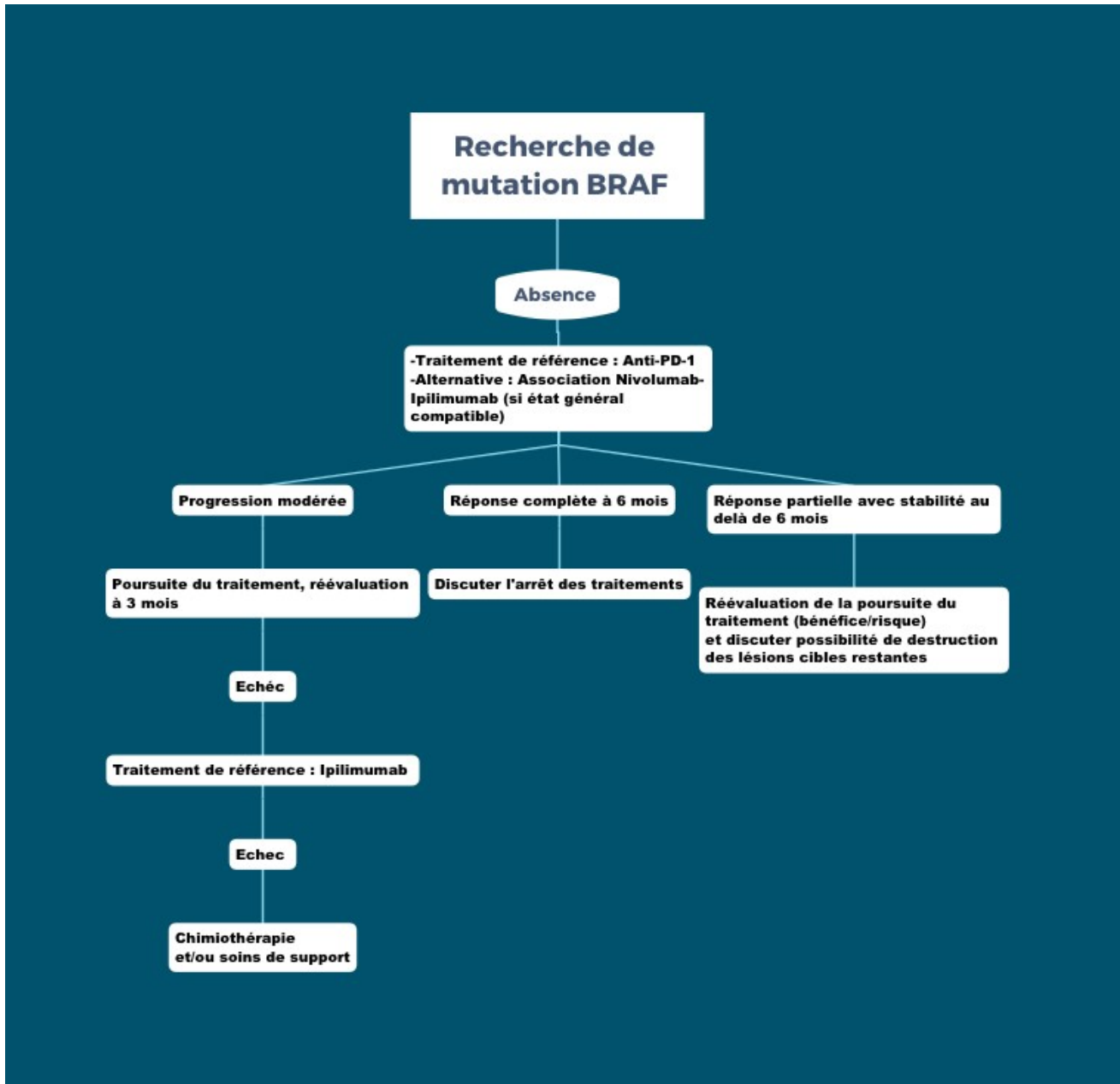
*Annexes 1 : T.N.M-AJCC-8<sup>th</sup>*

STADES	CRITERES
I A	<p>→ Breslow <math>\leq 0,8</math> mm sans ulcération <i>(pT1a), N0, M0</i></p> <p>→ Breslow <math>\leq 0,8</math> mm avec ulcération ou <math>0,8</math> mm <math>&lt;</math> Breslow <math>\leq 1</math> mm, avec ou sans ulcération <i>(pT1b), N0, M0</i></p>
I B	<p>→ <math>1</math> mm <math>&lt;</math> Breslow <math>\leq 2</math> mm sans ulcération <i>(pT2a), N0, M0</i></p>
II A	<p>→ <math>1</math> mm <math>&lt;</math> Breslow <math>\leq 2</math> mm avec ulcération <i>(pT2b), N0, M0</i></p> <p>→ <math>2</math> mm <math>&lt;</math> Breslow <math>\leq 4</math> mm sans ulcération <i>(pT3a), N0, M0</i></p>
II B	<p>→ <math>2</math> mm <math>&lt;</math> Breslow <math>\leq 4</math> mm avec ulcération <i>(pT3b), N0, M0</i></p> <p>→ Breslow <math>&gt; 4</math> mm sans ulcération <i>(pT4a), N0, M0</i></p>
II C	<p>→ Breslow <math>&gt; 4</math> mm avec ulcération <i>(pT4b), N0, M0</i></p>
III A	<p>→ Tumeur sans ulcération, métastases cliniquement occultes dans 1, 2, 3 ganglions lymphatiques régionaux <i>(tous pT), (N1a, N2a), M0</i></p>
III B	<p>→ Tumeur avec ulcération, métastases cliniquement occultes dans 1, 2, 3 ganglions <i>(tous pT), (N1a, N2a, N2b), M0</i></p> <p>→ Tumeur sans ulcération, métastases</p>

	<p><i>cliniquement évidentes dans 1, 2, 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »,</i></p> <p><i>(tous pT),(N1b, N1c, N2b), M0</i></p>
III C	<p>→ Tumeur avec ulcération, métastases cliniquement évidentes dans 1, 2, 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »,</p> <p><i>(tous pT),(N1b, N2b, N2c), M0</i></p> <p>→ Tumeur avec ou sans ulcération, métastases dans 4 ganglions ou ganglions lymphatiques régionaux ou plus, ou métastases « en transit » avec métastases ganglionnaires régionales</p> <p><i>(tous pT),(N3), M0</i></p> <p>→ Tumeur sans ulcération, métastases cliniquement évidentes dans 1, 2, 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »,</p> <p><i>(tous pT),(N3), M0</i></p>
IV	<p>→ Métastases à distance</p> <p><i>(tous pT, tous N, M1)</i></p>

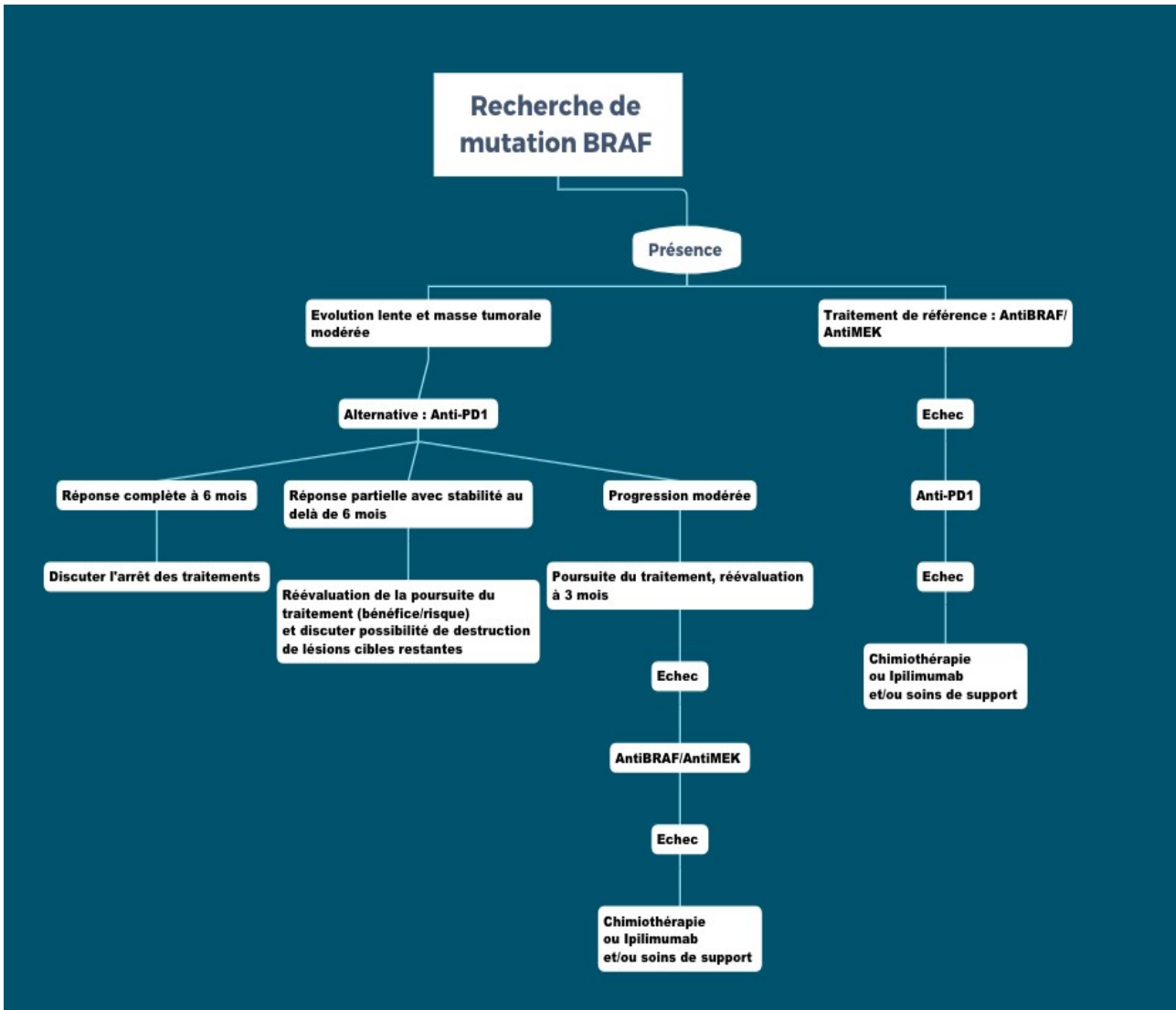
*Annexes 2 : Stades pronostiques-AJCC-8<sup>th</sup>*

Annexe 3 : Algorithme thérapeutique des mélanomes métastatiques non muté BRAF





Annexe 4 : Algorithme thérapeutique des mélanomes métastatiques muté BRAF



*Annexe 5 : Résultats des essais cliniques de l'Ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé.*

Nom de l'essai clinique	MDX010-20 (41)	CA184-024 (42)
<b>Population à l'étude</b>	Patients avec un mélanome non résécable de stade III et IV, en échec à une première ligne de traitement	Patients avec un mélanome non résécable de stade III et IV, naïfs de traitement
<b>Ligne de traitement</b>	2 <sup>e</sup> ligne	1 <sup>re</sup> ligne
<b>Phase</b>	Phase III	Phase III
<b>Schéma</b>	Randomisée, en double aveugle, multicentrique	Randomisée, en double aveugle, multicentrique
<b>Bras expérimental</b>	Ipilimumab + gp100 (vaccin peptidique)	Ipilimumab + dacarbazine
<b>Bras comparateur</b>	Ipilimumab + placebo gp100 seul + placebo	Placebo + dacarbazine
<b>Critères primaires</b>	Survie globale	Survie globale
<b>Résultat bras expérimental (IC 95 %)</b>	Ipilimumab + gp100 9,95 mois (8,48 ; 11,5)	11,17 mois (9,40 ; 13,60)
<b>Résultat bras comparateur (IC 95 %)</b>	ipilimumab + placebo 10,12 mois (8,02 ; 13,8) gp100 + placebo 6,44 mois (5,49 ; 8,71)	9,07 mois (7,75 ; 10,51)
<b>Signification statistique (IC 95 %)</b>	Ipilimumab + placebo versus gp100 + placebo HR 0,66 IC 95 % (0,51 ; 0,87) $p = 0,0026$	HR = 0,716 IC 95 % (0,588 ; 0,872) $p = 0,0009$

*Annexe 6 : Résultats des essais cliniques du Pembrolizumab dans le traitement du mélanome avancé*

Nom de l'essai clinique	KEYNOTE-006 (pivot)(27)		KEYNOTE-002 (pivot) (28)		KEYNOTE-001 - cohorte mélanome (supportive) (29)	
Ligne de traitement	1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> ligne		en 2 <sup>e</sup> ligne après ipilimumab ou inhibiteur de Braf ou MEK		en 2 <sup>e</sup> ligne après ipilimumab ou inhibiteur de Braf ou MEK	en 1 <sup>re</sup> ligne
Phase	3		2		1	
Schéma	randomisé, contrôlé		randomisé, ouvert, contrôlé		ouvert, non contrôlé	
Bras expérimental	pembrolizumab		pembrolizumab		pembrolizumab	
Bras comparateur	ipilimumab		chimiothérapie conventionnelle		non applicable	
Critères primaires	SSP	SG	SSP	SG	TRO	
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines 4,1 (2,9 – 7,2)	pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines Médiane non atteinte (24 – ND)	2,9 (2,8 ; 3,8)	13,4 (11,0 ; 16,4)	26 (17 ; 36)	35 (22 ; 50)
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	2,8 (2,8 – 2,9)	16 (14 – 22)	2,8 (2,6 ; 2,8)	11,0 (8,9 ; 13,8)	non applicable	
Signification statistique (IC 95%)	HR : 0,61 (0,50 – 0,75) P < 0,001	HR : 0,68 (0,53 – 0,86) P < 0,001	HR : 0,58 (0,46 - 0,73) p < 0,0001	HR = 0,86 (0,67 ; 1,10) p = 0,1173	non applicable	

*Annexe 7: Résultats des essais cliniques du Nivolumab dans le traitement du mélanome avancé*

Nom de l'essai clinique	CheckMate 037 (pivot) (14)		CheckMate 066 (pivot) (15)	CheckMate 067 (pivot) (16)		CheckMate 069 (supportive) (17)
<b>Ligne de traitement</b>	en 2 <sup>e</sup> ligne après ipilimumab ou inhibiteur de Braf		en 1 <sup>re</sup> ligne	en 1 <sup>re</sup> ligne en association à l'ipilimumab		en 1 <sup>re</sup> ligne en association à l'ipilimumab
<b>Phase</b>	3		3	3		2
<b>Schéma</b>	randomisé, ouvert, contrôlé		randomisé, double-aveugle, contrôlé	randomisé, double-aveugle, contrôlé		double-aveugle, non contrôlé
<b>Bras expérimental</b>	nivolumab		nivolumab	nivolumab ou nivolumab + ipilimumab		nivolumab + ipilimumab
<b>Bras comparateur</b>	dacarbazine ou carboplatine + paclitaxel		dacarbazine	ipilimumab		ipilimumab
<b>Critères primaires</b>	TRO	SG	SG	SSP	SG	TRO
<b>Résultats bras expérimental (IC 95 %)</b>	27,2 (22,0 ; 32,9)	44,5 % de sujets décédés	médiane non atteinte 24 % de sujets décédés	nivolumab : 6,9 (4,3 ; 9,5) nivolumab + ipilimumab : 11,5 (8,9 ; 22,2)	nivolumab : 37,59 (29,08 ; N.A.) nivolumab + ipilimumab : N.A. (38,18 ; N.A.)	55,8 (45,2 ; 66,0)
<b>Résultats bras comparateur (IC 95 %)</b>	9,8 (5,3 ; 16,1)	45,9% de sujets décédés	10,8 (9,33 ; 12,09) 46 % de sujets décédés	2,9 (2,8 ; 3,4)	19,94 (16,85 ; 24,61)	8,5 (2,4 - 20,4)
<b>Signification statistique (IC 95 %) (IC 99,5 %)</b>	non applicable	pas de différence significative	HR = 0,42 (0,30-0,60) p<0,0001	nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab : HR : 0,42 <b>(0,32 ; 0,56)</b> p<0,0001  nivolumab vs ipilimumab : HR : 0,55 <b>(0,42 ; 0,73)</b> p<0,0001  nivolumab + ipilimumab vs nivolumab : HR : 0,76 (0,62 ; 0,95)	nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab HR : 0,55 (0,45 ; 0,69) p-value : <0,0001  nivolumab vs ipilimumab HR : 0,65 (0,53 ; 0,80) p-value : <0,0001  analyse exploratoire non prévue au protocole nivolumab + ipilimumab vs nivolumab HR : 0,85 (0,68 ; 1,07)	TRO : p<0,0001

**AUTEUR : MACAIRE Camille**

**Date de soutenance : 11 octobre 2021**

**Titre de la thèse : Impact de la poursuite de l'immunothérapie malgré progression sur la morbi-mortalité des patients atteints de mélanome métastatique**

**Thèse - Médecine - Lille «2021 »**

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

**Mots-clés : immunothérapie, mélanome, mélanome métastatique, soins palliatifs, fin de vie, MelBase**

**Résumé :**

***Introduction :** La survie des malades atteints d'un mélanome métastatique s'est considérablement allongée à l'ère de l'immunothérapie. Toutefois une partie des patients ne répond pas à cette thérapeutique. L'absence d'alternative curative conduit dans certains cas à proposer une poursuite de l'immunothérapie malgré la progression sous ce traitement. Cette pratique est fondée sur l'hypothèse que continuer l'administration des cures permettrait un ralentissement de la propagation de la maladie. Cependant la poursuite de l'immunothérapie n'est pas sans conséquence en raison du risque d'effets indésirables et de la répercussion sur la démarche palliative en fin de vie. Le but de cette étude est d'évaluer la morbi-mortalité à continuer l'immunothérapie malgré la progression chez des patients atteints de mélanome métastatique.*

***Matériels et méthodes :** Cette étude est rétrospective, multicentrique et cas-témoins. Les résultats sont issus de la base de données MELBASE, incluant plusieurs centres hospitaliers français. Les patients sélectionnés sont ceux atteints d'un mélanome métastatique progressant sous dernière ligne d'immunothérapie. Deux groupes sont comparés, ceux poursuivant cette thérapeutique (cas) et ceux l'arrêtant (témoins). L'objectif principal de cette thèse est de comparer la survie globale entre les deux groupes. Les objectifs secondaires sont d'étudier le taux de toxicité sévère sous immunothérapie, le nombre de jours d'hospitalisation et la collaboration avec les équipes spécialisées de soins palliatifs.*

***Résultats :** La survie globale à partir de la progression est en médiane de 4,2 mois pour les cas (2,6-6,27) et de 1,3 mois (0,95-1,74) pour les témoins. Dans le groupe poursuite 15 patients (20,8%) ont eu une toxicité de grade supérieur ou égal à 3 et dans le groupe arrêt 8 patients (16,6%). Le nombre de jours d'hospitalisation après la progression est en médiane de 19 jours (12-28) pour les cas et de 14 jours en médiane (10-23) pour les témoins. 64,6 % des témoins contre 43,1 % des cas ont bénéficié d'une prise en charge par une équipe de soins palliatifs.*

***Conclusion :** La survie globale semble augmenter dans le groupe poursuite après prise en compte des facteurs pronostiques sans entraîner de sur-risque. Cette stratégie de traitement pourrait avoir un impact bénéfique sur la cinétique d'évolution de la maladie. La prise en charge conjointe avec les soins palliatifs lors de la poursuite du traitement actif n'est pas exclue et est réalisée pour près de la moitié des patients.*

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE**

**Madame le Docteur Licia TOUZET**

**Monsieur le Docteur Nicolas SENA**

**Directrice de thèse : Madame le Docteur Chloé PROD'HOMME-PRUVOT**