

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 224

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention DES Dermatologie et Vénérologie

PAR

Madame Sixtine COLBACH
née le 01/06/1996 à Reims (51)

**Facteurs prédictifs de réponse complète à l'immunothérapie
dans le mélanome métastatique, une étude rétrospective
monocentrique entre 2013 et 2021**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2023

Président du jury : Professeur Bernard CRIBIER, PU-PH et Chef de service, service de dermatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Directeur de thèse : Docteur Cédric LENORMAND, MCU-PH, service de dermatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

NOM et initiales	CS*	services hospitaliers ou unités / Localisation	sous-section du conseil national des universités
USI FERRELLI Jacques JC	NR0 CS	- Pôle de médecine interne, diététique, nutrition, endocrinologie, néphrologie (HBMF) - service de néphrologie / Hôpital Pasteur 1	54.03 Immunologie
FRANZINI Yves	NR4 NR1	- Pôle de spécialités malades - Epithéliologie (SNC) - Service de spécialités malades et maladies infectieuses	73.02 Epidémiologie, maladies infectieuses
ANNI HELLER Julie	NR0 NR2	- Pôle oncogènes - dermatologie, maladies infectieuses et parasitologie - Service de Dermatologie Malade / Hôpital Pasteur 1	68.04 Médecine infectieuse - dermatologie
FRANZINI Edouard	NR0 NR2	- Pôle Tumeurs - GTC - Service de Neurologie Malade de Neurologie	73.03 Neurologie
MAHARAJE Rishu	NR0 NR7	- Pôle d'oncologie - Service de Médecine Malade et Urgences Oncologiques / SNC	68.02 Biochimie et médecine oncologie
LAURENT-ROBERT Mathieu	NR1 CS	- Pôle de médecine hydrogène et de sport - Institut de recherche de l'Université de Caen - Caen	24.04 Médecine Physique et Réadaptation
JAILLARD Daniel	NR0 CS	- Pôle de Biologie - Institut d'écotoxicologie et d'écotoxicologie / HBMF	73.01 Génétique, Biochimie analytique (Biochimie)
ANNI JEAN-PIERRE Jérôme	NR0 CS	- Pôle de médecine interne, diététique, nutrition, endocrinologie, néphrologie (HBMF) - Service d'endocrinologie, diabète et nutrition / HBMF	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
ANNI JESSIE-MARIE Laurence	NR0 NR1	- Pôle d'Onco-maternelle et de la Fertilité / HBMF - Service de gynécologie / HBMF Pasteur 1	53.02 Cardiologie
KALIBANACH Lakshmi	NR0 CS	- Pôle de GTC - Service de Médecine Malade - Service d'Urgences de la Fertilité - Service d'endocrinologie - diabète / Hôpital de la Fertilité	54.01 Ophtalmologie et Maladies du Système Visuel
ANNI KOELLER Laurence	NR0 NR1	- Pôle de Maladies Infectieuses, Parasitologie, Mycologie, Maladies Tropicales - Néphrologie (HBMF) - Service d'endocrinologie, diabète, nutrition et diabète / HBMF / HBMF	54.01 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
ROZET Bernadette	NR0 NR2	- Pôle de Radiologie Interventionnelle - Service de néphrologie / Hôpital Pasteur 1	53.01 Pneumologie
REBOYCHO	NR0 NR7	- Pôle d'Onco-maternelle et de la Fertilité / HBMF - Service de Gynécologie - Centre de Fertilité / HBMF Pasteur 1	53.02 Clinique thérapeutique de la fertilité
ANNI ROSEMARIE Anne-Sophie	NR0 CS	- Pôle de Spécialités Malades - Epithéliologie - SNC - Service de Maladies Malades et d'Immunologie Clinique / HBMF	47.01 Immunologie (général et spécial)
REYER Stéphane	NR0 CS	- Pôle d'ophtalmologie - Service d'ophtalmologie - Service de rétinopathie - (HBMF) / HBMF	73.01 Radiologie, médecine nucléaire (ophtalmologie)
REYER Sylvie	NR0 CS	- Pôle médico-chirurgical de - Odontologie - Service de Stomatologie et de Maxillo-facial / HBMF Pasteur 1	54.03 Odontologie
REYER Yves-François	NR1 NR2	- Pôle d'Onco-maternelle - Service d'obstétrique / HBMF	47.02 Ophtalmologie (ophtalmologie)
ANNI LA-ANNE Laurence	NR0 CS	- Pôle de Maladies Infectieuses, Parasitologie, Mycologie, Maladies Tropicales - Service d'obstétrique / Hôpital Pasteur 1	73.02 Psychiatrie, Neurologie, Addictologie (général et spécialisé)
ANNI Karel	NR0 NR2	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Rhinologie et Dermatologie - service de chirurgie oncologique / HBMF Pasteur 1	53.04 Otorhinologie
LAURENT-VICQ	NR0 CS	- Pôle médico-chirurgical de - Odontologie - Service de Dentaire / Hôpital de la Fertilité	54.01 Odontologie
ANNI FAYOUE	NR0 NR2	- Pôle d'Onco-maternelle et de la Fertilité / HBMF - Service de Chirurgie gynécologique et de la fertilité / HBMF Pasteur 1	53.04 Ophtalmologie (ophtalmologie)
LE HIRON Jean-Michel	NR0 NR2	- Pôle d'ophtalmologie - Institut d'anatomie humaine (Institut de médecine) - Service de Neurologie, d'Imagerie Ostéointégrative et de Neuro-radiologie	73.01 Anatomie
LESTERE Jean-Marc	NR1 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de biochimie générale et spécialisée / HBMF Pasteur 1 - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HBMF Pasteur 1	53.03 Sciences Biologiques de l'Homme
LEHARD Yann	NR0 NR2	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Rhinologie et Dermatologie - service de dermatologie / Hôpital Pasteur 1	53.01 Anatomie pathologique
LEHARON M. Flore	NR0 NR7	- Pôle de Pédiatrie et de néonatalogie - Service de Chirurgie de la main - HBMF Pasteur 1 - HBMF Pasteur 1	54.04 Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEHARON Fabrice	NR0 NR2	- Pôle d'Onco-maternelle - Service de Gynécologie Malade / HBMF	47.02 Anatomie (général et spécialisé)
ANNI MASCARA Céline	NR0 NR7	- Pôle de Pathologie Spécialisée - Epithéliologie - SNC - Service de Maladies Malades et d'Immunologie Clinique / HBMF	53.02 Pneumologie / Audiologie
ANNI MATTEO Gérard	NR0 CS	- Pôle de Gynécologie - Obstétrique - Pôle de Stomatologie / HBMF	54.03 Gynécologie - Obstétrique, Gynécologie Malade
ANNI ELISABETH	NR0 CS	- Pôle d'Onco-maternelle - Laboratoire d'Endocrinologie spécialisée - Hôpital de la Fertilité - Institut d'Endocrinologie et de Maladies de l'Enfance	73.02 Hématologie, Transfusion, Ophtalmologie et Biologie

NOM et adresse	CS ²	Services hospitaliers ou autres / Localisation	Sous-section du Conseil national des universités
MAGASINELLE J. DE M. Hippé	NR40 CS	+ Pôle de soins médicaux chirurgicaux et soins spécialisés - Service de Chirurgie Générale / Services / Hôpital Civil	53.02 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MEUNIER Didier	NR40 CS	+ Pôle de Chirurgie - Laboratoire de Recherches en Pathologie Médicale / Hôpital Civil	53.02 Pathologie et médecine - (généraliste, pédiatrie)
MERCIER Paul-François	NR40 CS	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimation des adultes / SAMU-ORL - Service d'Anesthésiologie / Réanimation chirurgicale / Hôpital Civil	53.02 Anesthésiologie / Réanimation - (généraliste)
MERCIER Alain	NR40 CS	+ Pôle de physiologie / Unité de recherche - Service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / Hôpital Civil	44.02 Physiologie / pathologie (général)
MERCIER Nicolas	NR40 NR1	+ Pôle de soins publics et santé au travail - Laboratoire de Neurologie / Hôpital Civil + Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	54.05 Neurologie, psychiatrie, médecine légale et - Pathologies de l'immunité - (généraliste)
MEDARD Fabrice	NR40 CS	+ Pôle Urgences - Soins médicaux adultes / Service d'admission - Service de Soins Médicaux Urgence / Service d'admission	53.02 Soins médicaux
MILLET Jean-Louis	NR40 CS	+ Pôle de soins de proximité - Laboratoire de Recherches en Pharmacologie Médicale / Hôpital Civil	44.02 Pharmaco-physiologie / Pharmacologie
MIRRE Olivier	NR40 CS	+ Pôle de soins médicaux urgences / Soins médicaux - Service de cardiologie / Hôpital Hôpital Civil	53.02 Cardiologie
MUJERON Pierre	NR40 NR1	+ Pôle d'ophtalmologie / Hôpital Civil - Service de chirurgie ophtalmologique / Hôpital Civil	54.02 Ophtalmologie
NABET Jean-Jacques	NR40 CS	+ Pôle d'ophtalmologie - Service de Médecine nucléaire et imagerie diagnostique / CHU	43.02 Ophtalmologie et médecine nucléaire
NETI Georges	NR40 CS	+ Pôle d'imagerie - Service de radiodiagnostic / CHU	47.02 Diagnostic et Radiothérapie - Diagnostic / Imagerie diagnostique
NOUVEL	NR40 NR1	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimation chirurgicale / SAMU-ORL - Service d'anesthésiologie et de Réanimation chirurgicale / Hôpital Civil	53.02 Anesthésiologie / Réanimation
OLIVIERO Jean-Louis	NR40 CS	+ Pôle d'imagerie - Service d'imagerie médicale / Service de soins médicaux / Hôpital Civil	44.02 Radiologie et imagerie médicale - (généraliste)
OLIVIERO Pierre	NR40 CS	+ Pôle de soins médicaux urgences / Soins médicaux - Service de cardiologie / Hôpital Hôpital Civil	53.02 Cardiologie
ORNIER Claude-François	NR40 NR1	+ Pôle de pathologie thoracique - Service de chirurgie thoracique / Hôpital Hôpital Civil	53.02 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
ORNIER Jean-Claude	NR40 CS	+ Pôle médecine chirurgicale de l'adulte - Service de Médecine / Hôpital de l'Université	54.02 Médecine
ORTHOPEDE Thierry	NR40 NR1	+ Pôle d'orthopédie / Réanimation orthopédique / SAMU-ORL - Centre de formation et de recherche en pédiatrie / Soins médicaux de la santé - Santé	53.02 Soins médicaux / Médecine d'urgence - (généraliste / médecine d'urgence)
ORTHOPEDE Sylvain	NR40 CS	+ Pôle Urgences / Soins médicaux adultes / Hôpital Civil - Service de chirurgie orthopédique / Soins médicaux / Hôpital Hôpital Civil	53.02 Chirurgie orthopédique
OSSEIN Pierre	NR40 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transgénétique - Service de chirurgie digestive / Hôpital de l'Université / Hôpital Civil	53.02 Chirurgie digestive
OSWENY Thierry	CS	+ CHU - Département de médecine cardiovasculaire	47.02 Cardiologie / Radiothérapie - (généraliste / cardiologie)
OSWENY Jean-Louis	NR40 CS	+ CHU - Département de médecine cardiovasculaire	47.02 Cardiologie / Radiothérapie - (généraliste / cardiologie)
POTTIER Jean-Louis	NR40 CS	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimation / Soins médicaux / SAMU-ORL - Service d'anesthésiologie et de Réanimation / Urgences / Soins médicaux	53.02 Anesthésiologie / Réanimation / - Médecine d'urgence / (généraliste)
PIA Jean-Louis	NR40 CS	+ Pôle de soins médicaux urgences / Soins médicaux / Hôpital Civil - Service de soins médicaux urgences / Soins médicaux / Hôpital de l'Université	44.02 Soins médicaux
PIRELLI François	NR40 CS	+ Pôle de Neurologie - Service de Neurologie / Hôpital de l'Université	54.02 Neurologie
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle de Neurologie - Service de Médecine générale / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	54.02 Médecine générale
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transgénétique - Service d'ophtalmologie / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	53.02 Ophtalmologie / Soins médicaux
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle de Biologie - Département de biologie / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	54.02 Biologie et biologie moléculaire
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	53.02 Biologie générale
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transgénétique - Service de chirurgie générale / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	53.02 Chirurgie générale
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transgénétique - Service de Médecine / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	54.02 Médecine
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie / Soins médicaux / Soins médicaux / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	44.02 Pathologie et médecine moléculaire (généraliste)
PIRELLI Jean-François	NR40 CS	+ Pôle de Gynécologie / Obstétrique - Service de gynécologie-obstétrique / Hôpital de l'Université / Hôpital de l'Université	54.02 Gynécologie / Obstétrique, gynécologie médicale - (généraliste / gynécologie-obstétrique)

03 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section de Conseil National des Universités
BOFFA Noël		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	42.01. Radiophysique et Médecine Nucléaire
BOFFA ANNE-ETIENNE Pierre		+ Pôle de Pharmacie - Bureau de Pharmacie Clinique / Centre de Recherche	46.01. Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; pharmacologie 46.02. Pharmacologie fondamentale
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Médecine Interne, Néphrologie, Néphrologie Endocrinologique, Biologie (BIO) / HEP - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques / HEP	44.01. Physiologie fondamentale ; pharmacologie ; diabète ; endocrinologie
BOFFA Guillaume		+ Pôle de Pharmacie - Unité de pharmacologie clinique / faculté de médecine	46.01. Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie ; diabète ; endocrinologie
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMI - Bureau de Biologie Thérapeutique (BIO) / HEP	46.01. Opthalmologie
BOFFA ANNE-ETIENNE Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biogéochimie et Biologie Moléculaire (BIO)	47.01. Génétique (génomique)
BOFFA Cyrille		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	42.01. Radiophysique et Médecine Nucléaire (génomique)
BOFFA ANNE-ETIENNE Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / HEP	46.01. Métabolisme et Biologie moléculaire
BOFFA Nicolas		+ Pôle de Biologie - Institut de Biologie et Santé de Médecine	45.01. Pathologie ; virologie ; Mycologie ; parasitologie ; immunologie ; biologie cellulaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Phycologie médicale (PTM) / HEP - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	46.01. Parasitologie et Mycologie (génomique)
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	42.01. Radiophysique et Médecine Nucléaire
BOFFA Stéphane		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Chimie Biologique (Biochimie) / HEP	47.01. Immunologie
BOFFA Cyrille		+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie Interventionnelle / HEP	42.01. Radiophysique ; médecine nucléaire (génomique)
BOFFA Anthony		+ Pôle de Biologie - Département de Biologie Structurale et Biochimie / BIOC	47.01. Immunologie (génomique)
BOFFA Thomas		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Chimie Biologique (Biochimie) / HEP	47.01. Immunologie (génomique)
BOFFA Stéphane		+ Pôle d'Imagerie - URGENT - Imagerie Interventionnelle (ICM)	42.01. Radiophysique et Médecine Nucléaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle Urgences - Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM) - Service de Biophysique Médicale / Faculté de Médecine	48.01. Océanologie
BOFFA ANNE-ETIENNE Pierre		+ Pôle de Santé Médicale - Diagnostic et Soins Médicaux - Services des Maladies Infectieuses et Parasitologie Clinique (MIP)	44.01. Parasitologie et Médecine Nucléaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire / HEP	45.01. Pathologie ; biologie moléculaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMI - Services des Maladies Infectieuses et Parasitologie Clinique (MIP)	46.01. Optronique et Médecine Nucléaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biogéochimie et Biologie Moléculaire / HEP	47.01. Génétique (génomique)
BOFFA ANNE-ETIENNE Pierre		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	42.01. Radiophysique
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMI - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	46.01. Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle d'Imagerie - Centre d'Imagerie par Tomographie Axiale (ICM) / HEP	42.01. Radiophysique ; médecine nucléaire (génomique)
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / HEP et Faculté	45.01. Pathologie ; virologie ; Mycologie ; parasitologie ; immunologie ; biologie cellulaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie / PTM (H) et Faculté	46.01. Parasitologie (génomique)
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMI - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	46.01. Optronique et Médecine Nucléaire
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMI - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Interventionnelle (ICM)	47.01. Immunologie (génomique)
BOFFA Anne-Étienne Pierre		+ Pôle de Biologie - Institut de Biologie et Santé de Médecine / HEP et Faculté	45.01. Pathologie ; virologie ; Mycologie ; parasitologie ; immunologie ; biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Disciplines du Catalogue National des Universités
M. BÉGIN, Eric		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie de Diabète-métabolisme / IIR	44.03 Biologie cellulaire (opinion biologique)
M. BÉGIN, Sylvain		+ Unité de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / SMC	45.05 Ophtalmologie (opinion optique)
Mme BÉGIN, SAGET (vacant)		+ Unité d'Immunologie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / SMC	41.01 Scythologie et médecine nucléaire
M. BÉGIN, Sébastien		+ Unité d'Immunologie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / SMC - Service de Radiothérapie et de médecine Nucléaire / SMC	41.01 Scythologie et médecine nucléaire
M. BÉGIN, Stéphane		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biologie fonctionnelle et cancer / SMC	41.04 Cellulaire (opinion biologique)
Mme BÉGIN, Véronique		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IR	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
M. BÉGIN, Yvan		+ Institut d'histoire naturelle / Faculté de Médecine	44.01 Anatomie (opinion clinique)
Mme BÉGIN, YVES-LUCIE		+ Unité de Médecine Préventive et de Réadaptation - Centre d'ambulatoire de réadaptation / SMC	41.05 Médecine physique et réadaptation
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire / IR	41.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Institut d'histologie / Faculté de Médecine + Unité de Biologie - Centre de Pathologie / Hôpital de l'Université	44.04 Histologie, embryologie et cytologie (opinion biologique)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Diabète-métabolisme / IR	44.04 Biologie cellulaire
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Génétique et de Génétique humaine - Service de Génétique Humaine / Hôpital de l'Université	44.04 Génétique et génétique humaine (opinion médicale)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Chirurgie maxillo-faciale, Otorhinolaryngologie et Stomatologie - Service de Rhinologie / Hôpital de l'Université	41.04 Laryngologie-otologie
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de l'Université	41.01 Anatomie et histologie (opinion médicale)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biologie cellulaire et de biologie moléculaire / SMC	41.03 Biologie cellulaire (opinion biologique)
Mme BÉGIN, Yvonne	45	+ Unité de Biologie - Laboratoire de Diagnostic et d'Immunogénétique / SMC	41.03 Biologie et médecine cellulaire (opinion biologique)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Cellulaire / Hôpital de l'Université	41.04 Anatomie (opinion médicale)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de l'Université	41.05 Anatomie et histologie (opinion médicale)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Santé publique et Santé communautaire - Service de Pathologie Infectieuse et des Maladies émergentes / SMC	41.04 Prévention et santé communautaire (opinion clinique)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Immunologie et de cytologie médicale / SMC	41.02 Immunologie et mycologie
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / SMC	41.04 Génétique (opinion médicale)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité d'Immunologie - Institut de Neurobiologie et de Neurologie / Hôpital de l'Université	44.02 Neurologie et neurophysiologie (opinion clinique)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie / SMC et SMC	44.04 Cytologie et immunologie (opinion biologique)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire d'immunologie / Hôpital de l'Université	41.04 Immunologie (opinion biologique)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / SMC	44.04 Biophysique et médecine nucléaire
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Service de Pathologie et de Santé communautaire / SMC	44.04 Cytologie et histologie (opinion médicale)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Pathologie clinique / Hôpital de l'Université	41.01 Histologie (opinion médicale)
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Psychiatrie et de Santé mentale - Service Psychiatrique / Hôpital de l'Université	41.04 Psychiatrie, anthropologie
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Santé et Coût - Service de Radiologie / Hôpital de l'Université / SMC	41.01 Radiologie
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / SMC - Service de Pathologie / Hôpital de l'Université	41.02 Pathologie et mycologie (opinion médicale)
M. BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Pathologie digestive, hépatique et de la transgénèse - Service d'Épato-gastro-entérologie / SMC	44.04 Gastro-entérologie / Hépatologie / Néphrologie
Mme BÉGIN, Yvonne		+ Unité de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital de l'Université	41.04 Génétique

NOM et Prénoms	ES ⁶⁷	Services Hospitaliers universitaires / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
DR BRONKHORST		- Pôle de Biologie - Institut Hubrecht (E) de Ecotoxicologie / Vrije Universiteit	45.01 Optique - Bactériologie - virologie et filiales (optique)
Mme SIEUWENHUIS		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Huisdorp	45.02 Bactériologie-Virologie, mycologie (hôpital) Optique - Bactériologie-Virologie
Mme SIEUWENHUIS		- Pôle de Médecine (pneumologie, allergologie, infectiologie, hépatologie (HUMU)) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Huisdorp	45.04 Infectiologie
Mme THOMPSON-BROUWER		- Pôle de Biologie - Institut Hubrecht (E) de Ecotoxicologie / Vrije Universiteit	45.01 Biologie - Bactériologie - virologie (biologie)
DR Jansen		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Immunologie allergique - Hôpital de Huisdorp	47.01 Hématologie - transfusion Optique - Hématologie-Virologie
Mme VELDERS-DE WIT		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Huisdorp	45.02 Virologie - Hépatologie, mycologie (hôpital) Optique - Bactériologie-Virologie (virologie)
Mme VELDERS-DE WIT		- Pôle de Biologie - Unité de Biostatistique et de Biologie moléculaire / Vrije Universiteit	45.04 Immunologie et virologie (optique biologie)
Mme VAN DER VLIET et VAN DEN BERG		- Pôle de Biologie - Immunologie de Base - Service de Dermatologie / Hôpital de Huisdorp	46.01 Dermatologie
DR van Erp		- Pôle de Technologie Biomédicale - Service de Microscopie et d'Exploration Fonctionnelle / HUIS	46.02 Microscopie (optique biomédicale)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

DR SCHAEFFER	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CASBARI	CEME (UM 7707) - Groupe IM S / Service de Médecine	65. Neurologie
M. DE LA BACHER	CEME (UM 7707) - Groupe IM S / Faculté de Médecine	65. Neurologie
M. KOTTER	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
M. LAURENT	CEME (UM 7707) - Groupe IM S / Faculté de Médecine	65. Neurologie
Mme BERNAZI	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
Mme SCHROCK	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
Mme THOMAS	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
M. VAN DER VLIET	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques
M. VAN DER VLIET	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Analyse Technologique	22. Épidémiologie - Médecine des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. ASS. DOMAS Cyrille
 Dr. ASS. JOUBERT Vincent
 Dr. ASS. LUCAS Philippe
 Dr. ASS. LELOUP Philippe
 Dr. ASS. MAUREL Fabrice

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr. CHAMBE Juliette
 Dr. COFFIN Jean-Michel

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. DEJOURS Clémence
 Dr. GILGARDY Amélie
 Dr. HOLLANDER David
 Dr. GASTON Anne-Florence
 Dr. SCHMIDT Valérie

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr. ALI BACH OUMERHOUCHE	- Pôle médecine d'urgence de Poitiers - Service de réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue (SRP)
Dr. DEMANGE Nicolas	- Pôle Oncologie médicale : oncologie en hématologie - Service d'oncologie médicale / GPEC
Mme Dr. GAILLARDIE Anne-Cécile	- Pôle de médecine - rhumatologie - Service de rhumatologie (Hôtel Dieu / Hôtel Dieu CHU)
Dr. GAZDARIC Damien	- Pôle de Génétik - Service de soins de suite de longue durée et d'hébergement gériatrique / SSMC / Hébergement
Dr. LEBLANC Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Gastroentérologie - Hygiène (SRP) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (Hôtel Dieu CHU)
Dr. MARIOT Sabine	- Pôle de Soins de Suite de Longue Durée - Service de Soins de Suite - SRP / Hôtel Dieu
Mme Dr. PEIT FLORE	- Pôle de spécialités médicales - gastroentérologie - hygiène (SRP) - UGSA
Dr. SIBRELL CHRISTINE	- Pôle de gynécologie et obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique (GNO)
Dr. VIGNON	- Pôle spécialités médicales - ophtalmologie (SRP) - La suite d'urgence - Centre de soins de l'infarctus de Myo (Hôtel Dieu CHU)
Mme Dr. ZHANG JUSTINE LIU	- Pôle Locaux - Service de Chirurgie Générale / Service de Hépatopancréas
Mme Dr. ZHANG LIU LIU	- Pôle de néphrologie et d'obésité - Centre Clinique Néphrologie et Dialyse (CCN)
Dr. CHENON BRUNO	- Pôle Médecine - chirurgie de Poitiers - Service des Urgences Médicales - Chirurgie Médicale / Hôtel Dieu CHU
Mme Dr. LAURENT	- Pôle Urgences - SAMU - Médecine Intensive et Réanimation - Soins

F1 – PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **depuis le 1^{er} septembre 2002 ou 31 août 2001**
 GUYMARD Pierre (Génétique et Biologie moléculaire)
 MARCHAL Gilles (Génétique et Biologie moléculaire)
- **depuis moins d'un an (septembre 2002 ou août 2001)**
 DELCOURT Jean Pierre (Génétique Population)
 GAZDAR Jean Marie (Génétique)
 KAMRINS Pierre Jacques (Biologie moléculaire) (depuis 04/01/2001)
 BRUET André (Centre d'Excellence et de Transfert de la Santé)
- **depuis trois ans (du septembre 2002 ou 31 août 2001)**
 ESCOFFIER Anne (Biotechnologie, génétique)
 GIBON MONTIGNON Pierre (Génétique et Génétique des populations)
 LEBLANC Bernard (Génétique)
 SIBREY Jean Louis (Génétique humaine)
- **depuis moins d'un an (septembre 2002 ou août 2001)**
 MAYEUR Gilles (Génétique)
- **depuis cinq ans (du septembre 2002 ou 31 août 2001)**
 OUSTHACHE Daniel (Paléontologie humaine et fossiles)
 GUYOT Jean Pierre (Génétique Population)
 LEBLANC Bernard (Génétique)
 BRUET Jean Pierre (Génétique anthropologique et de la santé)
 BRUET Jean Pierre (Génétique)
 BRUET Marie Christine (Génétique)
 BRUET Marie Christine (Génétique)
 BRUET Marie Christine (Génétique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

H. BOERGER
 J. CHIFFOLEAU
 M. COUILLON

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTHELEMY
 P. BOUTIER
 P. CHIFFOLEAU
 M. COUILLON
 M. DEBIEVE
 M. DEBIEVE
 M. DEBIEVE
 M. DEBIEVE
 M. DEBIEVE
 M. DEBIEVE



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER,

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour vos enseignements et l'attention que vous accordez à notre formation de grande qualité. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Dan LIPSKER,

Je souhaite vous exprimer mes sincères remerciements pour vos enseignements tout au long de mon apprentissage qui sont d'une richesse inestimable et qui me guident au quotidien. Veuillez croire en ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur Cédric LENORMAND,

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce passionnant travail. Je souhaite également te remercier pour ta grande disponibilité, ton soutien et ta bienveillance tout au long de la direction de ce travail mais surtout tout au long de mon internat.

Monsieur le Docteur Jean-Nicolas SCRIVENER,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail avec ta précieuse expérience. Merci pour ta disponibilité et ton écoute tout au long de mon apprentissage.

Monsieur le Docteur François SEVERAC,

Un grand merci pour ta précieuse expertise que tu as apporté avec tant de gentillesse. C'était un réel plaisir et honneur de travailler avec toi.

A mon extraordinaire maman,
A mon papa qui me manque tant,
A ma sœur et à mon frère chéris,
A mes merveilleux grands-parents,
A ma famille,
A ma belle-famille,
Vous êtes mon plus grand soutien.

A la grande famille de la dermatologie,
A mes formidables cointernes qui rendent les journées plus douces,
A mes incroyables chefs, pour leurs enseignements et leurs gentillesse,
Aux soignants qui m'épaulent chaque jour.

A mes trois meilleures amies,
A tous mes amis,
Et à toutes les fabuleuses personnes dont j'ai le bonheur de croiser la route.

Mais surtout à Alexandre,
Pour ton soutien et ton amour,
A tes côtés, tout devient possible,
Je t'aime tant.

Table des matières

I. Introduction.....	19
I.1. Généralités sur le mélanome	19
I.1.1 Genèse du mélanome	19
I.1.2 Facteurs de risque du mélanome	20
I.1.3 Histoire naturelle du mélanome et formes anatomocliniques.....	21
I.1.4 Classification pronostique AJCC - 8 ^{ème} édition du mélanome	23
I.1.5 Données épidémiologiques du mélanome.....	25
I.2. Généralités sur l'immunothérapie.....	27
I.2.1 Les points de contrôle de la réponse immunitaire : cibles de l'immunothérapie.....	28
I.2.2 Toxicité de l'immunothérapie	31
I.2.3 Immunothérapies disponibles dans le traitement du mélanome métastatique	33
I.3. Justification de notre étude	34
I.3.1 L'immunothérapie, une révolution dans la prise en charge du mélanome métastatique	34
I.3.2 Facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie et facteurs pronostiques dans le mélanome métastatique	36
I.3.3 L'objectif de notre étude.....	45
II. Matériels et Méthodes	46
II.1. Plan expérimental	46
II.1.1 Recueil, gestion et sécurité des données.....	46
II.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	47
II.1.3 Schéma thérapeutique.....	48
II.1.4 Critères étudiés et évaluation de la réponse	48
II.2. Analyses statistiques	52
III. Résultats	54
III.1. Analyse descriptive de la population.....	54
III.2. Analyse de la réponse	58
III.2.1 Analyse descriptive de la réponse	58
III.2.2 Analyses des facteurs associés à une réponse complète.....	61
a) Analyse univariée	63
b) Analyse multivariée – modèle prédictif « strict »	64
c) Analyse multivariée – modèle prédictif « large ».....	66
III.3. Analyse de la survie sans progression.....	68
III.3.1 Analyse descriptive de la survie sans progression.....	68
III.3.2 Analyses des facteurs associés à la survie sans progression.....	69
a) Analyse univariée	71
b) Analyse multivariée – modèle prédictif « strict »	72
c) Analyse multivariée – modèle prédictif « large ».....	74
IV. Discussion.....	76
V. Conclusions.....	87
VI. Annexes	91
VII. Bibliographie	93

Table des figures

Figure 1 - Histoire naturelle du mélanome et de ses différentes formes anatomocliniques (21)	23
Figure 2 - Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (Santé publique France)	25
Figure 3 - Rôle régulateur de la voie CTLA-4 (d'après Buchbinder Ei et al. (41)).....	29
Figure 4 - Rôle régulateur de la voie PD-1/PD-L1 (d'après Buchbinder Ei et al. (41))	30
Figure 5 - Flow chart.....	54
Figure 6 - Taux cumulatifs de réponse complète et de progression au cours du temps.....	59
Figure 7 - Graphique en forêt représentant le modèle multivarié « large » des facteurs survenus après le début du traitement	67
Figure 8 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression en fonction du temps.....	68

Tables des tableaux

Tableau 1 - Survie spécifique à 5 et 10 ans en fonction du stade du mélanome (AJCC – 8 ^{ème} édition)	26
Tableau 2 - Immunothérapies disponibles dans le mélanome de stade avancé (Haute Autorité de Santé)	33
Tableau 3 - Schémas thérapeutiques	48
Tableau 4 - Caractéristiques de la population et caractéristiques des groupes en fonction de la réponse	57
Tableau 5 - Analyse des facteurs associés à la réponse complète – analyse univariée et multivariée (modèle prédictif strict).....	63
Tableau 6 - Analyse des facteurs associés à la survie sans progression – analyse univariée et multivariée (modèle prédictif strict).....	71
Tableau 7 - Graphique en forêt représentant le modèle multivariée « large » des facteurs de survie sans progression	75

Tables des documents annexés

Tableau 1 – Classification TNM (AJCC – 8 ^{ème} édition)	91
Tableau 2 – Stadification mélanome (AJCC – 8 ^{ème} édition)	92

Table des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CTCAE	Common Terminology for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4
IFN	Interferon
IL	Interleukine
IRAE	Immune related adverse effect/Effets indésirables associés à l'immunothérapie
IT	Immunothérapie
LDH	Lactate deshydrogénase
LT	Lymphocyte T
MAPkinase	Mitogen-activated protein kinase
MET	Microenvironnement tumorale
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1/2	Programmed Death- Ligand 1/2
PM	Progression maladie
PNN	Polynucléaire neutrophile
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
SM	Stabilité maladie
TAM	Tumor-associated macrophage
TCR	T-Cell receptor
TIL	Tumor infiltrating lymphocyte
Treg	Lymphocyte T régulateur

I. Introduction

I.1. Généralités sur le mélanome

I.1.1 Genèse du mélanome

Issu du grec «*melas*» qui signifie noir et «*oma*» qui signifie tumeur, le mélanome est une tumeur cutanée maligne développée à partir de mélanocytes. La fonction première des mélanocytes est la production de mélanine qui est un pigment dont le rôle principal est la protection de la peau contre les dommages cellulaires liés aux radiations ultra-violettes.

La transformation maligne des mélanocytes fait suite à l'accumulation de mutations. La majorité touche la voie des MAPkinases dont l'hyperactivation entraîne une prolifération cellulaire anormale. Les deux gènes les plus fréquemment mutés sont *BRAF* (1) dont les mutations touchent environ 50 % des mélanomes et *NRAS* dont les mutations touchent environ 25 % des mélanomes. Ces mutations ne sont pas suffisantes pour entraîner une transformation maligne. En effet, des analyses moléculaires ont montré que la mutation *BRAF V600* était présente dans la majorité des naevus mélanocytaires acquis du tronc (2–4) et la mutation *NRAS* dans la majorité des naevus mélanocytaires congénitaux (5,6). D'autres mutations sont nécessaires pour aboutir à un mélanome, notamment dans des gènes suppresseurs de tumeurs tels que *NF1*, *TP53*, *CDK4* ou *CDKN2A*, ou encore dans des gènes impliqués dans la sénescence cellulaire telles que des mutations du promoteur de *TERT* (7,8).

I.1.2 Facteurs de risque du mélanome

Il existe un rôle majeur de l'exposition solaire dans la genèse de la plupart des mélanomes. Les radiations ultra-violettes contenues dans la lumière du jour comprennent les UVA (315 nm-400 nm) et les UVB (280 nm-315 nm). Les UVA sont majoritaires et pénètrent profondément dans le derme. L'interaction entre le rayonnement UVA et les tissus entraîne la production de radicaux libres à l'origine d'un stress oxydatif jouant un rôle dans les dommages de l'ADN et dans le photovieillessement. Les UVB pénètrent moins profondément mais jouent également un rôle direct dans les dommages de l'ADN dans l'épiderme. Ils induisent en effet de manière spécifique la formation de dimères de pyrimidine qui entraînent des erreurs de réplication, aboutissant à des substitutions C>T caractéristiques des dommages UV-induits (« signature UV ») (9). Les mélanomes du visage et du décolleté sont plutôt associés à une exposition chronique au soleil. Les mélanomes du tronc sont plutôt associés à une exposition intense et intermittente notamment dans l'enfance (10,11). L'utilisation de cabines UV artificiels à visée esthétique, utilisant majoritairement des UVA, expose à un surrisque de mélanome et d'autres types de cancers cutanés (12). En revanche, l'utilisation de cabines UVB à spectre étroit (311nm), utilisées dans le traitement de dermatoses inflammatoires, ne semble pas entraîner de surrisque de mélanome (13). Cependant, l'exposition solaire n'est pas le seul facteur de risque. En effet, certains mélanomes, de siège acral ou des muqueuses, ne sont pas concernés par cette mutagénèse photo-induite.

Il existe une forte composante génétique et phénotypique dans la prédisposition au mélanome. En effet, l'incidence est augmentée dans les populations à phénotype clair (cheveux roux/blonds, yeux clairs, éphélides) (14), chez les personnes à grand

nombre de naevus (> 50 naevus) et chez les personnes porteuses de nævus atypiques (15).

De plus, environ 5 à 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial avec notamment des mutations dans le gène *CDKN2A* sur le chromosome 9p21 qui représentent la majorité des mutations des formes familiales. Les mutations dans le gène *CDK4* sur le chromosome 12q14 sont moins fréquentes (16).

Le système immunitaire intervenant dans la défense contre les dommages cellulaires, il existe un surrisque de mélanome chez les patients immunodéprimés comme les patients transplantés d'organes solides avec un risque relatif entre 2 et 5 ou atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (17).

I.1.3 Histoire naturelle du mélanome et formes anatomocliniques

Plus de 70 % des mélanomes se développent en zone cutanée d'apparence saine, à partir d'un mélanocyte de l'épiderme. Les autres se développent sur un naevus préexistant (18). Schématiquement, l'histoire naturelle du mélanome primitif fait intervenir une phase initiale de croissance horizontale dans l'épiderme, suivie d'une phase de croissance verticale avec invasion du derme. C'est lors de cette seconde phase qu'il existe un risque de dissémination métastatique par l'intermédiaire du système lymphatique ou sanguin présent dans le derme, que les mélanocytes cancéreux peuvent envahir (**Figure 1**). Ce schéma ne s'applique cependant pas à certains types

de mélanomes, qui peuvent d'emblée se manifester par une phase d'invasion verticale comme les mélanomes nodulaires.

On classe ainsi le mélanome primitif en 3 groupes basés sur le patron de prolifération en histologie (19) :

- Le mélanome à extension superficielle (SSM) (60 % à 70 %) dont l'évolution est typique, c'est à dire une phase de croissance initiale horizontale puis verticale ;
- Le mélanome nodulaire (NM) (10 % à 20 %) dont la croissance est d'emblée verticale et donc à haut risque métastatique ;
- Le mélanome lentigineux dont la phase de croissance horizontale est la plus longue. Il existe 3 sous-groupes au sein des mélanomes lentigineux :
 - Le mélanome de Dubreuilh (LM) (5 % à 10 %) qui touche principalement les zones photoexposées, notamment le visage et le décolleté des personnes âgées ;
 - Le mélanome acro-lentigineux (ALM) (2 % à 10 %) qui touche les extrémités (paumes, plantes, orteils, doigts, ongles) ;
 - Le mélanome des muqueuses (MLM) (environ 1 %).

Il existe des formes plus rares comme le mélanome desmoplastique, le mélanome choroidien ou le mélanome développé sur naevus congénital (20).

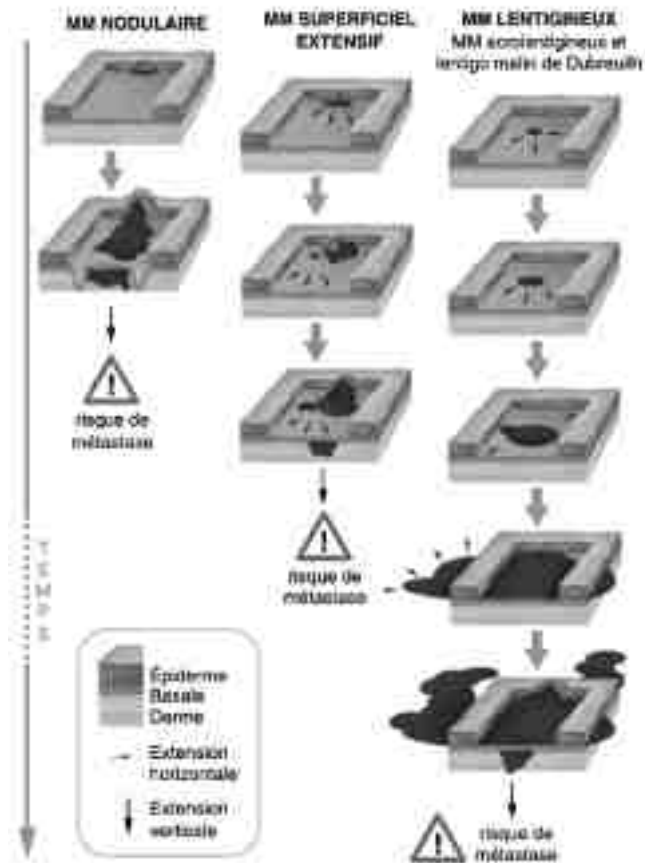


Figure 1 - Histoire naturelle du mélanome et de ses différentes formes anatomocliniques (21)

I.1.4 Classification pronostique AJCC - 8^{ème} édition du mélanome

L'*American Joint Committee on Cancer* met à jour régulièrement la classification TNM du mélanome. La dernière classification a été modifiée en 2018 et permet une standardisation de la stadification du mélanome qui est notamment utile dans les études cliniques. Le premier tableau situé en annexe décrit cette classification TNM qui permet ensuite de classer le mélanome en stades pronostiques, récapitulés dans le second tableau (**Annexe, tableau 1 et 2**) (22).

Au stade localisé (stades I et II), plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés permettant de prédire le risque d'évolution vers un stade métastatique ganglionnaire ou viscéral. L'indice de Breslow correspond à l'épaisseur du mélanome primitif mesuré à l'oculaire micrométrique sur une coupe histologique standard. Cet indice mesure l'épaisseur maximale comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur. Plus l'épaisseur augmente, plus le risque métastatique est élevé (23). C'est le meilleur indice pronostique au stade localisé du mélanome (24). La présence d'une ulcération à la surface de la tumeur primitive, est un facteur pronostique péjoratif (25). D'autres facteurs pronostiques sont reconnus mais n'ont pas été pris en compte dans cette version de la classification. Il s'agit notamment de l'indice mitotique (nombre de mitoses /mm³ au sein de la composante invasive) ou de la présence de phénomènes d'invasion vasculaire (26).

Au stade métastatique régional (stade III), le nombre de métastases ganglionnaires est un facteur pronostique majeur. Il peut s'agir de métastases infracliniques (détectables par la technique du ganglion sentinelle ou lors d'un curage systématique) ou cliniques (détectées par l'examen clinique ou radiologique). La classification prend également en compte la présence éventuelle de métastases cutanées en transit ou satellites, détectables cliniquement ou non (microsatellites, présents sur la pièce d'exérèse ou de reprise chirurgicale), qui est aussi un facteur pronostique d'évolution vers un stade métastatique viscéral (27).

Au stade métastatique à distance (stade IV), la localisation des métastases influence la survie à long terme. En effet, les métastases cutanées et des tissus mous semblent de meilleur pronostic quand elles sont isolées, les métastases pulmonaires sont de pronostic intermédiaire et les métastases cérébrales sont de mauvais

pronostic (28). De plus, la nouvelle version de cette classification prend en compte le taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH) à ce stade, qui est un facteur pronostique péjoratif indépendamment du traitement reçu (29,30).

I.1.5 Données épidémiologiques du mélanome

Le mélanome cutané représente moins de 2 % des cancers solides dans le monde et environ 10 % des cancers cutanés (31). En France, l'incidence en 2018 était estimée à 15 513 nouveaux cas par an (dont 7 886 chez les hommes et 7 627 chez les femmes) ce qui le classe au 8^{ème} rang des cancers chez l'homme et 6^{ème} chez la femme (32).

L'incidence est en nette augmentation ces dernières années puisque celle-ci double quasiment tous les 10 ans. Le nombre de décès en 2018 par mélanome cutané est estimé à 1 975 décès (dont 1 135 chez les hommes et 840 chez les femmes). Malgré la nette augmentation de l'incidence, le nombre de décès reste stable depuis plusieurs années (32) (**Figure 2**).

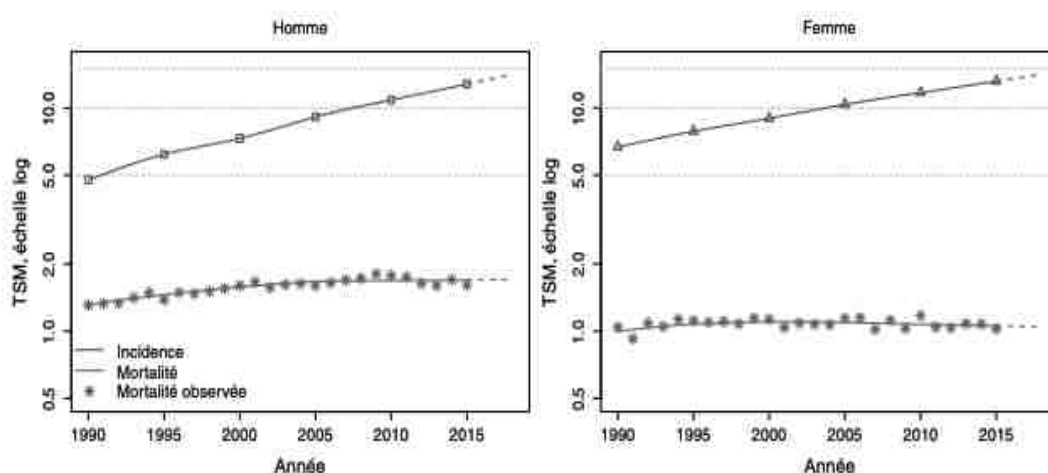


Figure 2 - Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (Santé publique France)

Une étude européenne montre que l'incidence des mélanomes de faible épaisseur est en augmentation, tandis que celle des mélanomes épais, dont le risque métastatique est plus important, reste stable. Cette discordance suggère un effet discutable de la promotion du dépistage qui entraîne une augmentation du nombre d'excisions de mélanomes de faible épaisseur, qui n'auraient probablement pas évolués vers une maladie métastatique (33). Cela remet en question la pertinence des campagnes de dépistage du mélanome, régulièrement promue par les sociétés savantes dermatologiques (34).

Le taux de survie (à 5 ans et 10 ans) varie en fonction du stade du mélanome selon la classification AJCC – 8^{ème} édition. Le **Tableau 1** rapporte le taux de survie en fonction du stade (35). Toutefois, ces chiffres ne tiennent pas compte à ce jour de l'effet de l'allongement sur la survie des patients imputables aux nouveaux traitements du mélanome.

Stade	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
IA	99 %	98 %
IB	97 %	94 %
Stade I	98 %	95 %
IIA	94 %	88 %
IIB	87 %	82 %
IIC	82 %	75 %
Stade II	90 %	84 %
IIIA	93 %	88 %
IIIB	83 %	77 %
IIIC	69 %	60 %
IIID	32 %	24 %
Stade III	77 %	69 %
Stade IV	15-20 %	10-15 %

Tableau 1 - Survie spécifique à 5 et 10 ans en fonction du stade du mélanome (AJCC – 8^{ème} édition)

I.2. Généralités sur l'immunothérapie

Le système immunitaire cutané joue un rôle important dans la surveillance de l'apparition de cellules cancéreuses, et tout particulièrement dans le mélanome. Ce phénomène explique notamment les images de régression visibles au sein de certains mélanomes primitifs, ou le phénomène de Sutton qui est un halo de dépigmentation touchant parfois les naevus contemporanément à la présence d'un mélanome. Cependant, ces mécanismes de défense, qui peuvent permettre la régression spontanée de certains mélanomes peu agressifs, sont dépassés chez les patients développant une maladie métastatique.

L'exploitation de la réponse immunitaire antitumorale est devenue un élément clé du traitement moderne du mélanome métastatique, cancer très peu chimiosensible et radiosensible. Avant l'avènement des immunothérapies ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire, l'interleukine 2, cytokine pro-inflammatoire, administrée sous forme recombinante et à forte dose, avait déjà montré des résultats prometteurs chez des patients avec un mélanome de stade IV, avec un taux de réponse complète durable de 6 % (36) au prix d'une tolérance clinique médiocre. Son association à des vaccins antitumoraux (37,38) ou au sein d'une trithérapie, associant l'interleukine-2, la cisplatine et l'interféron-alpha (39) avait permis d'augmenter modestement le taux de réponse, sans toutefois apporter une efficacité suffisante.

L'interféron-alpha a été surtout utilisé dans le traitement adjuvant des mélanomes de stade II à III à risque élevé de récurrence après traitement chirurgical. Il permettait, dans les essais cliniques, d'augmenter la survie sans progression mais sans

pour autant améliorer la survie globale, ceci aux dépens d'une altération de la qualité de vie des malades (40).

Une meilleure compréhension des mécanismes régulant la réponse immunitaire anticancéreuse a conduit au développement d'immunothérapies de nouvelle génération, qui ne se contentent pas de générer une réponse immunitaire détectable, mais ciblent spécifiquement les points de contrôle de la réponse immunitaire.

I.2.1 Les points de contrôle de la réponse immunitaire : cibles de l'immunothérapie

La réponse immunitaire adaptative fait intervenir l'activation des lymphocytes T lorsque leur récepteur TCR (*T-cell receptor*) se lie à un antigène spécifique présenté par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation fait intervenir des molécules de costimulation au sein d'une « synapse immunologique ». La principale molécule est CD28, présente à la surface des lymphocytes T, qui se fixe à un ligand faisant parti de la famille B7, ce dernier étant exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes. En présence de ce signal de costimulation, la signalisation induite par l'interaction TCR/CMH/antigène entraîne une prolifération des lymphocytes et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, interféron gamma). Afin d'éviter une activation excessive des lymphocytes T qui menacerait l'homéostasie, d'autres molécules interviennent dans cette synapse afin de freiner l'activation lymphocytaire, comme notamment les récepteurs CTLA-4 et PD-1.

Le récepteur CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) est exprimé à la surface des lymphocytes T, et son expression est amplifiée par l'activation du TCR par les complexes CMH-antigène. Il a une affinité supérieure au récepteur CD28 vis-à-vis des ligands de la famille B7, avec lequel il entre donc en compétition. La liaison CTLA-4/B7, contrairement à la liaison CD28/B7, n'entraîne pas de signal d'activation des lymphocytes T, et elle joue un rôle de frein immunitaire (38,39) (**Figure 3**). Elle intervient principalement dans les premiers stades de l'activation des lymphocytes T (phase de *priming*), notamment dans les tissus lymphoïdes primaires (42). Le récepteur CTLA-4 est également exprimé de manière constitutionnelle à la surface des lymphocytes T régulateurs, dont le rôle est de limiter l'auto-immunité (43,44).

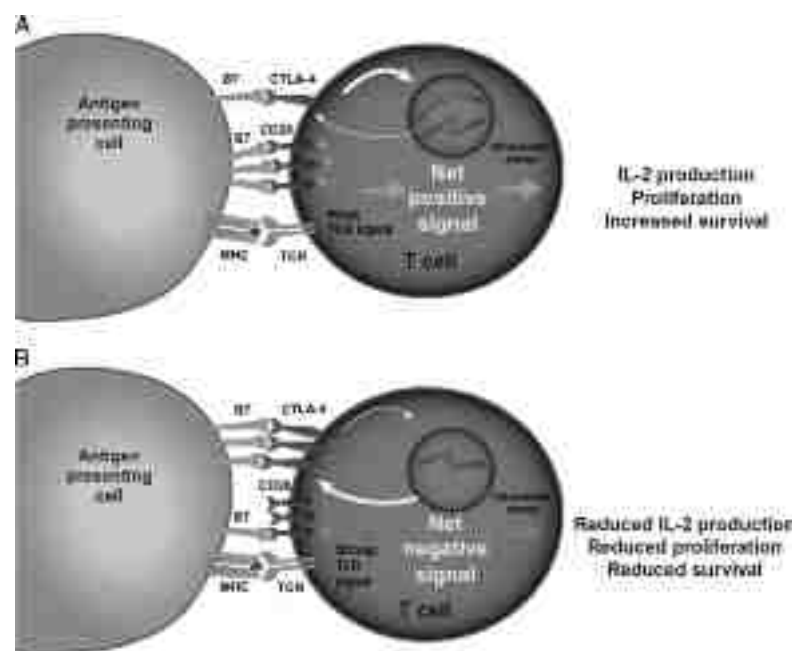


Figure 3 - Rôle régulateur de la voie CTLA-4 (d'après Buchbinder et al. (41))

Le récepteur PD-1 (*Programmed Death-1*) est lui aussi exprimé à la surface des lymphocytes T et sa liaison aux ligands PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-DC) (*Programmed Death- Ligand 1 et 2*) entraîne une inhibition de la signalisation induite par la liaison TCR-CMH. Cette costimulation conduit à une réduction de la sécrétion

de cytokines pro-inflammatoires, une diminution de la survie et de la prolifération des lymphocytes T. Le ligand PD-L1 est principalement exprimé dans les tissus périphériques, notamment par les cellules immunitaires, tandis que PD-L2 est surtout exprimé par les cellules hématopoïétiques. PD-L1 est également exprimé à la surface des cellules de nombreux cancers, notamment le mélanome, favorisant l'échappement des cellules tumorales au contrôle du système immunitaire (45–47). L'expression du récepteur PD-1 et de ses ligands PD-L1/2 est augmentée par la présence de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et surtout en présence d'interféron gamma (48) (**Figure 4**). Les cellules cancéreuses, en stimulant la production d'interféron gamma par les cellules du microenvironnement tumoral, vont donc augmenter leurs chances d'échapper à ce contrôle immunitaire (49). Contrairement au CTLA-4, qui joue un rôle dans les premières étapes de la réponse immunitaire adaptative, les molécules PD-1/PD-L1 sont surtout impliquées dans la régulation de la phase effectrice de la réponse immunitaire.

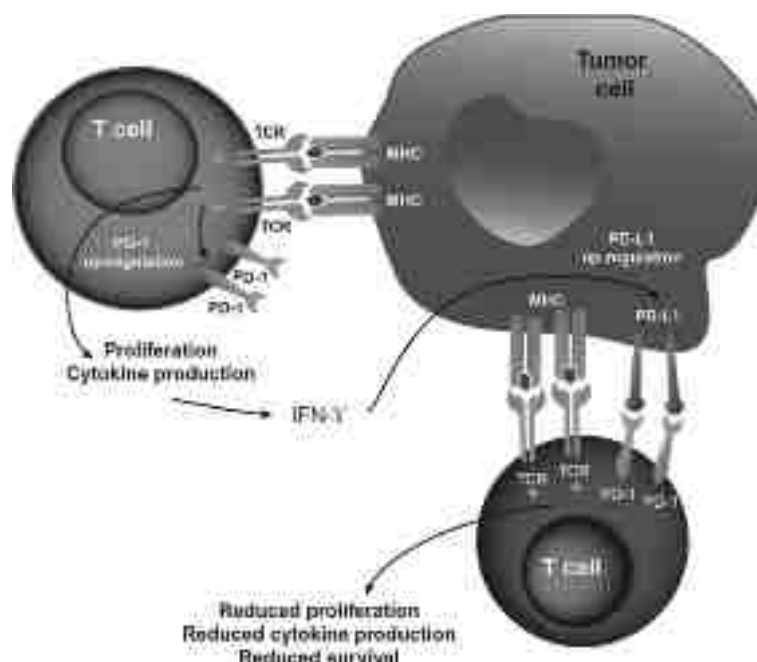


Figure 4 - Rôle régulateur de la voie PD-1/PD-L1 (d'après Buchbinder Ei et al. (41))

L'immunothérapie, actuellement utilisée en pratique clinique quotidienne dans le mélanome métastatique, fait intervenir des anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs CTLA-4 et PD-1. Ce blocage entraîne alors la stimulation de la réponse immunitaire adaptative contre les cellules tumorales, tout en contrecarrant les mécanismes par lesquels celles-ci essaient d'échapper à la réponse effectrice (47). Les travaux du Docteur JP. Allison et du Professeur T. Honjo à l'origine de ces découvertes ont été récompensés par le prix Nobel de Médecine en 2018 (50).

I.2.2 Toxicité de l'immunothérapie

Le principe de base de l'immunothérapie repose sur la levée du frein impliqué dans la tolérance immunitaire et le contrôle de l'auto-immunité. Les molécules utilisées ne permettent pas de cibler spécifiquement les lymphocytes T antitumoraux. Leur emploi entraîne donc un risque d'activation excessive du système immunitaire vis-à-vis d'antigènes du soi, conduisant au développement de lymphocytes auto-réactifs à l'origine de manifestations auto-immunes pouvant toucher tous les tissus (42).

Les ligands de la famille B7 sont exprimés dans les tissus lymphoïdes primaires tels que les ganglions lymphatiques et la rate notamment à la surface des lymphocytes T régulateurs. La costimulation B7/CTLA-4 joue un rôle majeur dans la tolérance immunitaire précocement au cours de la différenciation lymphocytaire. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 lève précocement ce frein immunitaire à l'origine de lymphocytes T auto-réactifs pouvant alors toucher tous les tissus (42,44). La mise au point de modèles murins déficients en CTLA-4 a permis d'observer une infiltration lymphocytaire touchant tous les organes aboutissant à leur destruction et

menant rapidement au décès (51,52). Une maladie génétique humaine de transmission autosomique dominante résultant de mutations « perte de fonction » du gène *CTLA-4* se caractérise par une dysrégulation immunitaire avec auto-immunité, immunodéficience et lymphoprolifération (OMIM #616100) (53,54). Au contraire, les ligands PD-L1 sont exprimés à la surface des cellules présentes dans les tissus périphériques. Cela contribue à expliquer que les anti-CTLA-4 entraînent plus de toxicité que les anti-PD-1 avec des réactions auto-immunes intenses et multi-organes alors que les anti-PD-1 entraînent des réactions touchant le plus souvent un seul organe (42,48).

Les effets indésirables associés à l'immunothérapie (*Immune Related Adverse Events*, IRAE) sont classés en fonction de leur sévérité selon la 5^{ème} version de la classification *Common Terminology for Adverse Events (CTCAE)*. Cette classification permet la standardisation des protocoles de gestion des effets indésirables en fonction de la sévérité (55) :

- Grade 1 : léger ; asymptomatique ou symptôme léger, ne nécessitant pas de prise en charge,
- Grade 2 : modéré ; nécessitant une prise en charge médicale minime, limitant de manière légère des activités quotidiennes,
- Grade 3 : sévère mais ne menaçant pas le pronostic vital, nécessitant une intervention médicale, avec hospitalisation, limitant des activités quotidiennes,
- Grade 4 : très sévère ; engageant le pronostic vital, nécessitant une prise en charge urgente,
- Grade 5 : décès en lien avec un IRAE.

I.2.3 Immunothérapies disponibles dans le traitement du mélanome métastatique

Depuis une dizaine d'années, plusieurs molécules ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire sont arrivées sur le marché pour le traitement du mélanome de stade avancé (stade IV ou stade III non résecable). Plus récemment, certains de ces traitements ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement adjuvant des mélanomes à risque élevé de récurrence après résection chirurgicale (mélanomes de stade > II-A), bien que la balance bénéfices/risques à long terme ne soit toujours pas clairement établie (56). Le **Tableau 2** résume les différents traitements disponibles et leurs dates d'AMM.

Immunothérapie	Cible	Date AMM
Ipilimumab (Yervoy ®)	CTLA-4	<ul style="list-style-type: none"> - 2011 : 2^e ligne mélanome métastatique chez l'adulte ; - 2014 : 1^{ère} ligne mélanome métastatique chez l'adulte (57).
Nivolumab (Opdivo ®)	PD-1	<ul style="list-style-type: none"> - 2016 : 1^{er} ligne mélanome métastatique chez l'adulte ; - 2018 : traitement adjuvant stade III chez l'adulte ; - 2023 : traitement adjuvant stade IIB, IIC ou III chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (58).
Pembrolizumab (Keytruda ®)	PD-1	<ul style="list-style-type: none"> - 2016 : 1^{ère} ligne mélanome métastatique chez l'adulte ; - 2019 : traitement adjuvant stade III chez l'adulte ; - 2022 : traitement adjuvant mélanome stade IIB, IIC ou III chez l'adulte ; - 2023 : AMM chez l'enfant >12 ans en traitement adjuvant (stade IIB, IIC, III) ou en traitement d'un mélanome métastatique (59).
Ipilimumab/nivolumab (Yervoy ®/Opdivo ®)	CTLA-4/ PD-1	<ul style="list-style-type: none"> - 2017 : 1^{ère} ligne mélanome métastatique (60) ;

Tableau 2 - Immunothérapies disponibles dans le mélanome de stade avancé (Haute Autorité de Santé)

I.3. Justification de notre étude

I.3.1 L'immunothérapie, une révolution dans la prise en charge du mélanome métastatique

Le traitement par inhibiteurs de point de contrôle de la réponse immunitaire a révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique (stade III non résecable et IV). Avant son introduction, le pronostic était sombre avec une survie médiane de 6 à 9 mois et un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 % (61).

Les principaux traitements du mélanome métastatique comprenaient les chimiothérapies cytotoxiques de la famille des alkylants (dacarbazine, temozolomide) dont le taux de réponse était d'environ 7 % avec une médiane de survie de 6 à 7 mois, sans bénéfice démontré sur la survie globale (62) et les chimiothérapies de la famille des alcaloïdes et taxanes (vinblastine, vincristine ou vinorelbine) dont le taux de réponse était d'environ 10 % avec une médiane de survie de 2 à 4 mois, sans bénéfice démontré sur la survie globale (62).

La première immunothérapie ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire mise sur le marché était l'anticorps monoclonal anti-CTLA-4, ipilimumab. Ce traitement a été le premier à montrer un bénéfice sur la survie globale des patients traités pour un mélanome de stade avancé (stade III non résecable ou stade IV AJCC) avec une médiane de survie de 15 mois (63,64). Le taux de réponse était d'environ 18 % avec un taux de réponse complète de 4 % (52) mais aux dépens d'un taux important d'effets indésirables de grade 3 et 4, d'environ 15 à 20 % (66,67).

Peu de temps après, l'arrivée des anti-PD-1, pembrolizumab et nivolumab, a encore permis d'améliorer la survie avec une médiane de survie située entre 23 et 38 mois et avec un taux de réponse de l'ordre 43 % dont 18 % à 19 % de réponse complète (65,68). Le taux d'effets indésirables de grade 3 et 4 était inférieur à 15 % (63).

Par la suite, l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ipilimumab couplé au nivolumab, a encore permis d'améliorer la survie globale des malades. La médiane de survie est alors passée de 60 à 72 mois, avec des taux de réponse de 58 % dont 18 % à 23 % de réponse complète (65,68) mais aux dépens d'effets indésirables de grade 3 et 4 pouvant toucher plus de 50 % des patients (69,70). Les anti-PD-1 et l'association anti-CTLA-4 et anti-PD-1 augmentent la survie à long terme par rapport à un traitement par anti-CTLA-4 seul (63,64,71).

De plus le développement en parallèle des thérapies ciblées anti-BRAF (vémurafenib, encorafénib et dabrafénib) et anti-MEK (binimétinib, cobimétinib et tramétinib) a permis de proposer une alternative thérapeutique aux patients atteints de mélanome métastatique porteurs d'une mutation *BRAF* en position *V600*, qui concerne environ 45 % des patients (72,73). Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de la protéine B-Raf mutée et d'inhibiteurs de MEK qui, en s'opposant aux effets de l'hyperactivation de cette voie de signalisation, bloquent la prolifération des cellules tumorales. Leur action est immédiate et permet un contrôle rapide de la maladie. Le taux de patients ayant une réponse complète est d'environ 13 % (74,75). En revanche, les cellules cancéreuses développent rapidement des résistances au traitement en réactivant la voie des MAPkinases (76), à l'origine d'un échappement thérapeutique chez la grande majorité des patients. L'association d'anti-BRAF et anti-MEK permet

de limiter le développement de ces résistances avec une médiane de survie sans progression comprise entre 9 et 11 mois contre 5 mois avec un anti-MEK seul (74,75).

De ce fait, pour les mélanomes non porteurs de la mutation *BRAF V600*, il est recommandé en première intention un traitement par anti-PD-1 ou l'association anti-PD-1/anti-CTLA-4. Pour les mélanomes porteurs de la mutation *BRAF V600*, en cas de progression lente, il convient de préférer en première intention un traitement par anti-PD-1 ou l'association anti-PD-1/anti-CTLA-4. En cas de progression rapide ou de métastases symptomatiques ou mettant en jeu le pronostic vital, un traitement par thérapie ciblée anti-MEK/anti-BRAF est alors à préférer (77,78). Des données récentes suggèrent que l'immunothérapie administrée en 2^e ligne après un traitement anti-BRAF/MEK serait moins efficace et diminuerait la survie globale (79). Des études translationnelles suggèrent que les thérapies ciblées pourraient modifier le micro-environnement tumoral en le rendant moins immunogène, ayant pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'immunothérapie (80).

I.3.2 Facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie et facteurs pronostiques dans le mélanome métastatique

Premièrement, nous souhaitons apporter une clarification terminologique en rappelant la différence entre facteurs pronostiques et facteurs prédictifs. Un facteur prédictif est un facteur influençant la réponse à un traitement. Un facteur pronostique est un facteur influençant la survie des patients indépendamment des traitements reçus, et a donc un rapport direct avec l'histoire naturelle de la maladie (81).

- Marqueurs biologiques :

Un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à la normale (≥ 250 UI/) au diagnostic est largement reconnu comme étant un facteur de risque de décès indépendamment du traitement reçu. Ce risque de décès augmente proportionnellement avec le taux de LDH (29,30). De plus, un taux supérieur à la normale avant le début de l'immunothérapie est un facteur prédictif associé à une mauvaise réponse au traitement (82,83). Le taux de LDH a été longtemps associé à la masse métastatique. Cependant, l'enzyme lactate déshydrogénase est impliquée dans la glycolyse nécessaire à la production d'énergie cellulaire en conditions d'hypoxie, et son augmentation serait plutôt le reflet d'une activité métabolique particulièrement importante (29,84).

Le ratio polynucléaires neutrophiles (PNN)/lymphocytes est un facteur prédictif majeur de la réponse à l'immunothérapie utilisé dans différents cancers. Les lymphocytes sont des acteurs centraux de l'immunité adaptative et sont la cible de l'immunothérapie. Les polynucléaires neutrophiles sont eux des acteurs importants de l'immunité innée dont le taux circulant est corrélé à leur présence dans le microenvironnement tumoral (85). Ils jouent un rôle délétère, en facilitant notamment l'instabilité génétique des cellules tumorales par la sécrétion de radicaux libres, la prolifération tumorale par la sécrétion de facteurs de croissance et la dissémination métastatique par une augmentation de l'angiogenèse (86). Une augmentation du rapport PNN/lymphocytes reflète donc un déséquilibre entre immunité adaptative et innée susceptible d'entraver la réponse à l'immunothérapie. La valeur seuil de ce rapport varie en fonction des études, se situant généralement entre 3 et 5 (87-89).

Un taux élevé de polynucléaires éosinophiles ($\geq 1,5$ % ou $\geq 150/\text{mm}^3$) a également été décrit comme un marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie (82,83,90) et pourrait être corrélé à la survenue accrue d'effets indésirables immunologiques touchant le système endocrinien (91,92).

La masse métastatique, mesurée par des techniques radiologiques, est un facteur influençant la survie globale indépendamment du traitement reçu (93). La mesure quantitative de l'ADN tumoral circulant dans le sang par PCR semble être un bon marqueur biologique de cette masse métastatique (94). Sa mesure précoce après le début de l'immunothérapie pourrait permettre d'identifier les patients répondeurs, avant même que l'évaluation radiologique puisse le permettre. En effet, cette « biopsie liquide » semble être un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie et sa diminution précoce semble être corrélée à une meilleure survie globale et sans progression (95,96). Sa place en pratique courante nécessite d'être évaluée, mais elle pourrait permettre d'identifier les patients insuffisamment répondeurs pour leur proposer une alternative thérapeutique.

- Statut mutationnel :

La présence de la mutation du gène *BRAF* dans le codon *V600* semble conférer un mauvais pronostic quel que soit le stade de la maladie et indépendamment de l'utilisation d'une thérapie ciblée, avec une moins bonne survie globale et sans progression (72,97). En revanche, la présence de la mutation *BRAF V600* ne semble pas influencer de manière significative la réponse à l'immunothérapie, indépendamment de l'utilisation préalable d'une thérapie ciblée (98). Ces données

sont issues d'essais cliniques et non d'étude en vie réelle, et nécessitent donc d'être considérées avec prudence car soumises à controverse (99).

Les mutations de *NRAS* semblent également constituer un facteur de mauvais pronostic avec une diminution de la survie globale chez les patients atteints d'un mélanome métastatique de stade IV AJCC (100). En revanche, l'impact de ces mutations sur la réponse à l'immunothérapie semble favorable, comme le suggère une méta-analyse récemment publiée (101).

- Microenvironnement tumoral :

L'étude du microenvironnement tumoral (MET) est au cœur des recherches ces dernières années. Composé de l'ensemble des cellules non cancéreuses (immunitaires, endothéliales, matrice extracellulaire) associées à celles du mélanome, il joue un rôle central dans la capacité de la tumeur à métastaser. Sa connaissance plus approfondie devrait permettre d'identifier des facteurs prédictifs de réponse aux thérapies actuellement disponibles ainsi que d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques.

Parmi les cellules du MET impliquées dans la progression du mélanome, les macrophages associés aux tumeurs (*Tumor-associated macrophages*, TAMs) sont supposés jouer un rôle important. Ils secrètent des cytokines comme le TNFbeta et le VEGF qui stimulent la néo-angiogenèse favorisant la croissance tumorale et la dissémination métastatique en augmentant les apports en nutriments et en oxygène. De plus, les TAMs ont une activité de dégradation de la matrice extra-cellulaire et une activité anti-inflammatoire locale en produisant des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires

comme le TNFalpha et l'IL-12 (102). Les polynucléaires neutrophiles jouent également un rôle dans la néo-angiogenèse et dans la production de cytokines anti-inflammatoires (86). Plus l'inflammation locale est importante, plus le pronostic est sombre (103). Au contraire, l'infiltration importante de la tumeur primitive par des lymphocytes (*Tumor infiltrating lymphocytes*, TILs), principalement de phénotype T cytotoxique CD8+, semble jouer un rôle pronostique favorable dans le mélanome primitif avec une augmentation de la survie et une diminution du risque métastatique (104). Peu d'études évaluent l'effet de l'infiltration des TILs dans les métastases de mélanome, mais leur présence semble également être associée à un meilleur pronostic indépendamment du traitement reçu (105,106). De plus, l'importance de l'infiltration par les TILs semble liée à une plus forte chance de réponse à l'immunothérapie (105,107).

L'interféron gamma (IFN gamma) est une des cytokines produites par les lymphocytes T qui entraîne une augmentation de l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral (108). Une surexpression de gènes impliqués dans la production d'IFN gamma (signature interféron) au sein du mélanome avant le début de l'immunothérapie est associée à une augmentation de la réponse aux anti-PD-1 et à une augmentation de la survie (109). Le rôle important de cette cytokine est souligné par le fait que la présence de mutations « perte de fonction » des gènes *JAK1* et *JAK2* dans les cellules de mélanome entraînent une résistance à l'immunothérapie anti-PD-1, par défaut d'expression de PD-L1 par les cellules (110). Une étude récente vient par ailleurs de montrer qu'un score basé sur la signature interféron tumorale permettait de prédire la réponse à l'immunothérapie adjuvante chez des patients atteints de mélanome de stade III (111).

- Caractéristiques des cellules tumorales :

Il est reconnu que l'expression importante de PD-L1 à la surface des cellules cancéreuses, permettant leur échappement au système immunitaire en utilisant la voie PD-1/PD-L1, est de mauvais pronostic (112). De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'impact de l'expression de PD-L1, mesurée en immunohistochimie, dans la réponse du mélanome à l'immunothérapie. Son rôle prédictif dans la réponse aux anti-PD-1 est par exemple clairement établi pour le cancer pulmonaire non à petites cellules où il est utilisé en pratique courante (113,114). Dans le mélanome, la variabilité des méthodes de mesure, des critères d'évaluation et des valeurs seuil n'a pour l'instant pas permis de réponse claire quant au rôle de ce marqueur en pratique clinique, qui n'est donc pas employé à ce jour (115–118) .

Une charge mutationnelle élevée des cellules tumorales pourrait influencer la réponse à l'immunothérapie. En effet, les patients avec un déficit constitutionnel en mécanismes de réparation des mésappariements de l'ADN, comme par exemple le syndrome de Lynch, et porteurs d'un cancer solide répondraient mieux à l'immunothérapie que les patients sans ce type de déficience (119,120). Les patients porteurs d'un mélanome caractérisé par une mutation de *NF1*, dont le produit est impliqué dans la voie des MAPkinases, ont une tumeur porteuse d'une charge mutationnelle plus élevée et semblent mieux répondre à l'immunothérapie (121). De plus, la présence de substitutions C>T en grande quantité dans la peau péri-tumorale, marqueur de l'exposition cumulative aux UV, est plus fréquente chez les patients répondeurs à l'immunothérapie (121,122). L'ensemble de ces éléments renforce l'idée d'une association entre une charge mutationnelle élevée et une meilleure réponse à l'immunothérapie. L'estimation de cette charge mutationnelle repose cependant sur

des techniques d'analyse sophistiquées comme les techniques « multi-omics ». Elles ne sont pas réalisables en routine car nécessitant un séquençage complet de l'exome et restent donc du domaine de la recherche (123–126). Il existe néanmoins des techniques de séquençage ciblées en cours de développement, de type NGS (*Next Generation Sequencing*), qui pourraient permettre leur intégration dans un futur proche à la pratique courante (122,127).

- Effets indésirables immunomédiés (IRAE) :

Le vitiligo est une réaction auto-immune dirigée contre les mélanocytes, il est le reflet d'une réaction immunitaire anti-mélanocytaire. Il est présent chez environ 2 % à 4 % des patients porteurs d'un mélanome métastatique, où il semble associé à un meilleur pronostic indépendamment du traitement (81–83). Un vitiligo apparaît chez 20 % à 40 % des patients traités par immunothérapie (131). Il a été très largement démontré que le développement d'un vitiligo en cours de traitement par immunothérapie est un facteur prédictif de bonne réponse au traitement dont la présence diminue le risque de décès par un facteur de 2 à 4 fois (131,132).

Il semblerait que la survenue d'une thyroïdite (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) soit également associée à une meilleure survie et à une meilleure réponse à l'immunothérapie lorsqu'elle apparaît en cours du traitement par immunothérapie (133,134).

- Traitements en cours d'immunothérapie :

L'utilisation de corticostéroïde en cours de traitement par immunothérapie entraînerait un surrisque de décès et de progression mais ce surrisque varie en fonction du motif d'utilisation de la corticothérapie. En effet, ce surrisque double si celle-ci est utilisée dans le cadre de soins de supports (métastases cérébrales symptomatiques, douleurs, dyspnée,...). En revanche, il n'y aurait pas de modification de la survie lorsque la corticothérapie est utilisée dans le traitement d'un effet indésirable associé à l'immunothérapie (135). Des études in vitro suggèrent par ailleurs que l'utilisation de prednisone à dose thérapeutiques n'affecterait pas la réponse des lymphocytes T à l'immunothérapie, que cela soit les anti-PD-1 ou les anti-CTLA-4 (136) . En revanche, la dexaméthasone pourrait altérer cette réponse, notamment pour les anti-PD-1. Le choix du corticostéroïde pourrait donc jouer un rôle dans le maintien du bénéfice de l'immunothérapie (136,137). Ces données semblent indiquer que l'utilisation raisonnée des corticostéroïdes en cas d'IRAE serait possible et n'impacterait probablement pas de manière défavorable les chances de survie des patients.

L'utilisation d'une antibiothérapie précédant le début de l'immunothérapie (<1 mois) ou en cours de traitement a aussi été décrite comme un potentiel facteur de mauvaise réponse. Cela pourrait s'expliquer notamment par une altération du microbiote intestinal supposé jouer un rôle de modulation dans la réponse immunitaire anti-tumorale (138,139).

- Localisations métastatiques :

La localisation des métastases est susceptible de jouer un rôle dans la réponse à l'immunothérapie. Les patients porteurs de métastases hépatiques traités par immunothérapie ont une survie globale et une survie sans progression inférieure aux patients sans métastases hépatiques (140,141). Le microenvironnement tumoral de ces métastases serait caractérisé par des modifications phénotypiques des lymphocytes T diminuant leur activité ainsi qu'une suractivation des lymphocytes T régulateurs et des macrophages immunosuppresseurs entraînant une apoptose des lymphocytes T même à distance du foie. Cette altération de la réponse immunitaire conduirait donc à une moins bonne réponse à l'immunothérapie (142–145).

De même, la présence de métastases cérébrales est associée à un moins bon pronostic en diminuant la survie globale qui se trouve en moyenne entre 6 et 9 mois (146,147). L'immunothérapie a montré des résultats cliniques chez les patients porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques, même si leur pronostic reste inférieur aux patients sans métastases cérébrales. La réponse complète intracérébrale était obtenue dans 46 % des cas avec la combinaison ipilimumab et nivolumab contre 20 % avec le nivolumab seul. En revanche, les patients porteurs de métastases cérébrales symptomatiques répondaient moins bien à l'immunothérapie. Cela pourrait s'expliquer notamment par l'utilisation d'une corticothérapie à fortes doses dans le traitement symptomatique de ces métastases, ou au pronostic globalement plus sombre des patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques (148,149).

I.3.3 L'objectif de notre étude

L'avènement de l'immunothérapie a permis de révolutionner la prise en charge du mélanome métastatique en améliorant nettement la survie des patients. Cependant, la réponse à l'immunothérapie peut varier considérablement. Seulement une minorité de patient obtient une réponse complète et durable, autorisant l'arrêt du traitement. D'autres résistent et voient leur maladie progresser. La perspective d'identifier les patients les plus à même d'obtenir une réponse complète permettrait d'optimiser leur prise en charge et de continuer de développer des alternatives pour les autres patients.

Certains facteurs prédictifs sont déjà largement validés, mais nous postulons que d'autres facteurs encore insuffisamment étudiés puissent aussi jouer un rôle dans la réponse à l'immunothérapie. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la localisation anatomique des métastases et à l'association de certaines d'entre-elles. Ceci découle notamment d'une impression clinique partagée par plusieurs médecins de notre service pour lesquels il semblerait exister une meilleure réponse chez les patients atteints de métastases uniquement pulmonaires ou uniquement pulmonaires et ganglionnaires. D'autres facteurs nous semblaient pertinents à intégrer dans cette analyse, notamment la cinétique de progression du mélanome, les traitements précédents l'immunothérapie ou encore la réalisation concomitante à l'initiation de l'immunothérapie d'une cryoablation de métastases accessibles.

L'objectif principal de cette étude était donc d'identifier les principaux facteurs associés à une réponse complète à l'immunothérapie. L'objectif secondaire était l'étude des facteurs associés à une survie sans progression.

II. Matériels et Méthodes

II.1. Plan expérimental

Il s'agissait d'une étude non interventionnelle rétrospective et monocentrique basée sur les données extraites des dossiers médicaux des patients. La population étudiée comprenait l'ensemble des patients traités par immunothérapie pour un mélanome métastatique, soit de stade III non résecable soit de stade IV suivis dans le service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

II.1.1 Recueil, gestion et sécurité des données

L'ensemble des données recueillies ont été extraites des dossiers médicaux des patients. L'étude étant rétrospective, monocentrique et non interventionnelle, le recueil du consentement des patients n'était pas nécessaire selon la méthodologie de référence MR-003 de la CNIL. L'information de la possibilité de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche et de leur droit à s'y opposer est délivrée à tout patient pris en charge dans notre structure à travers un Livret d'Accueil remis systématiquement au début de la prise en charge. La protection de l'identité des participants à la recherche a été assurée par une anonymisation des données.

II.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge \geq 18 ans ;
- Mélanome de stade III non résecable ou de stade IV selon la classification AJCC - 8^{ème} édition ;
- Traitement par immunothérapie (anti-PD-1 et/ou anti-CTLA-4) à visée curative ;
- Traitement et suivi dans le service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ;
- Début de l'immunothérapie entre le 1^{er} janvier 2013 et 31 décembre 2021.

Les critères d'exclusion étaient :

- Mélanome primitif choroïdien ;
- Traitement par immunothérapie à visée adjuvante ;
- Moins de 3 mois de suivi après le début de l'immunothérapie ;
- Changement de traitement avant le premier bilan de réévaluation ;
- Traitement et suivi dans un autre service que le service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Pour chaque patient, la date d'inclusion correspondait à la date de la première cure d'immunothérapie entre le 1^{er} janvier 2013 et 31 décembre 2021.

II.1.3 Schéma thérapeutique

Le traitement par immunothérapie reçu par les patients pouvait correspondre à différents schémas thérapeutiques, résumés dans le **Tableau 3**. L'ensemble des traitements étaient administrés par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Immunothérapie	Schéma d'administration
Pembrolizumab (Keytruda ®)	- 200mg toutes les 3 semaines ; - 400mg toutes les 6 semaines ;
Nivolumab (Opdivo ®)	- 240mg toutes les 2 semaines ; - 480 mg toutes les 4 semaines ;
Ipilimumab (Yervoy ®)	- 3mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses ;
Ipilimumab/nivolumab	- 3mg/kg d'ipilimumab en association avec 1mg/kg de nivolumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses relayées par un anti-PD-1 ; - 1mg/kg d'ipilimumab en association avec 3mg/kg de nivolumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses relayées par un anti-PD-1 (schéma de réduction de toxicité).

Tableau 3 - Schémas thérapeutiques

II.1.4 Critères étudiés et évaluation de la réponse

Pour l'ensemble des patients, les différents critères cliniques, biologiques et histologiques suivants ont été recueillis :

- L'âge à l'initiation de l'immunothérapie permettant de définir 2 groupes : < 60 ans et \geq 60 ans ;
- Le sexe ;
- Le *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Status* (0 à 3) permettant de définir 2 groupes : PS : 0 et PS \geq 1 ;

- Le statut mutationnel (*BRAF V600*, *NRAS*, autres mutations et absence de mutation détectée) ;
- La localisation du mélanome primitif (cutané, acral, muqueux et inconnu) ;
- Les caractéristiques histologiques du mélanome primitif extraites des comptes-rendus histologiques comprenant le type histologique (nodulaire, SSM, de Dubreuilh, acro-lentigineux, autres types histologiques et inconnu), la présence ou non d'une ulcération, l'épaisseur du primitif mesurée selon l'indice de Breslow. Deux groupes étaient définis à partir de l'indice de Breslow : < 2 mm (mélanome fin) et ≥ 2 mm (mélanome épais) ;
- Le stade du mélanome selon la classification AJCC – 8^{ème} édition permettant de définir 2 groupes : stade III non résecable et stade IV ;
- La date du diagnostic du mélanome primitif, date du stade III et la date du stade IV qui permettaient d'évaluer la cinétique d'évolution. Un patient progressateur rapide était défini comme ayant un délai inférieur à 24 mois entre l'excision du mélanome primitif et la survenue de métastases ganglionnaires ou viscérales. Un patient progressateur lent était défini comme ayant un délai supérieur ou égal à 24 mois entre l'excision du mélanome primitif et la survenue de métastases ganglionnaires ou viscérales ;
- La localisation des métastases (cutanée, musculaire, ganglionnaire, pulmonaire, pleurale, hépatique, splénique, pancréatique, tube digestif, péritonéale, vésicule biliaire, surrénalienne, système nerveux central, osseuse et parotidienne) ;
- Le taux de LDH (UI/L) avant le début de l'immunothérapie permettant de définir 2 groupes : < 250 UI/L (taux normal) et ≥ 250 UI/L (taux élevé) ;
- Le ratio PNN/lymphocytes avant le début de l'immunothérapie séparé en 2 groupes : < 4 (taux bas) et ≥ 4 (taux élevé) ;

- Le type d'immunothérapie reçue (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, ipilimumab/nivolumab) ;
- L'antécédent éventuel de traitement par interféron ou par thérapie ciblée ;
- Les traitements associés au début de l'immunothérapie (cryothérapie dans les 3 mois suivant le début de l'immunothérapie, introduction d'une thérapie ciblée concomitante au début de l'immunothérapie) et traitements réalisés en cours d'immunothérapie (cryothérapie, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique, métastasectomie) ;
- La survenue d'effets indésirables immunomédiés (IRAEs) et leur grade de toxicité selon les critères du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI CTCAE v5.0)* ;
- Les antécédents de maladies inflammatoires ou auto-immunes ;
- La prise de corticothérapie au cours du traitement par immunothérapie ;
- La prise d'antibiotiques dans le mois ayant précédé le début de l'immunothérapie, ou au cours de celle-ci.

L'analyse de la réponse était évaluée selon les critères RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) figurant dans les comptes-rendus des examens d'imagerie de réévaluation (scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale et TEP-scanner). Cette évaluation permettait de classer la réponse au traitement en 4 groupes :

- Réponse complète (RC) : disparition des lésions cibles ;
- Réponse partielle (RP) : diminution de la somme des diamètres des lésions cibles d'au moins 30 % par rapport aux diamètres initiaux ;

- Stabilité de la maladie (SM) : stabilité de la somme des diamètres des lésions cibles avec une diminution de moins de 30 % ou une augmentation de moins de 20 %.
- Progression de la maladie (PM) : augmentation de la somme des diamètres des lésions cibles d'au moins 20 % par rapport aux diamètres initiaux.

Dans notre étude, nous avons décidé de classer les patients en 3 groupes de réponse : réponse complète (RC), stabilité de la maladie et réponse partielle (SM/RP) dans un même groupe et progression de la maladie (PM). Nous avons décidé de regrouper SM et RP car nous avons considéré que ces deux situations distinctes reflètent le même événement, à savoir une efficacité insuffisante de l'immunothérapie pour éradiquer la maladie métastatique.

A noter qu'un patient ayant eu un relais par un autre traitement suite à une progression de la maladie sous immunothérapie et ayant obtenu une réponse sous ce nouveau traitement était tout de même classé comme ayant progressé.

II.2. Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs et de proportions. Les variables continues sont décrites en présentant la médiane ainsi que le premier et troisième quartile de la distribution.

L'incidence cumulée de la réponse au traitement a été estimée en utilisant une approche pour risque compétitif. Le délai d'intérêt était le délai entre l'initiation de l'immunothérapie et la survenue de la réponse complète au traitement. Les patients ne présentant qu'une réponse partielle ou une stabilité de la maladie étaient censurés à la fin du suivi. La survenue d'une progression a été considérée comme un risque compétitif. Le modèle pour risque compétitif de Fine et Gray a été utilisé pour étudier l'association entre les caractéristiques de base et la survenue de la réponse. Les variables ont été incluses dans le modèle multivarié selon leur pertinence clinique et en se basant sur les résultats de l'analyse univariée. Les résultats sont présentés sous forme de « subdistribution Hazard ratios » (sHR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

La survie sans progression (SSP) a été défini comme le délai compris entre l'initiation de l'immunothérapie et la progression de la tumeur ou le décès toutes causes confondues. La SSP a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La force de l'association entre les caractéristiques de base des sujets et la survenue de l'évènement d'intérêt a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox multivarié. Les variables ont été incluses dans le modèle multivarié selon leur pertinence clinique et en se basant sur les résultats de l'analyse univariée. Les résultats sont présentés sous forme de « Hazard ratios » (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Pour chacun des critères de jugement (SSP et réponse complète), deux modèles sont présentés, le premier contenant uniquement les caractéristiques des sujets avant la mise en place du traitement. Le deuxième modèle incluait de manière plus large des facteurs survenant en cours de traitement. Une p-valeur $< 0,05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 4.1.1. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

III. Résultats

III.1. Analyse descriptive de la population

Entre le 1 janvier 2013 et le 31 décembre 2021, 298 patients étaient éligibles à l'inclusion. Soixante-dix-sept patients ont été exclus selon les critères préalablement définis (**Figure 5**). Au total, 221 patients ont donc été inclus dans notre étude. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le **Tableau 4**.

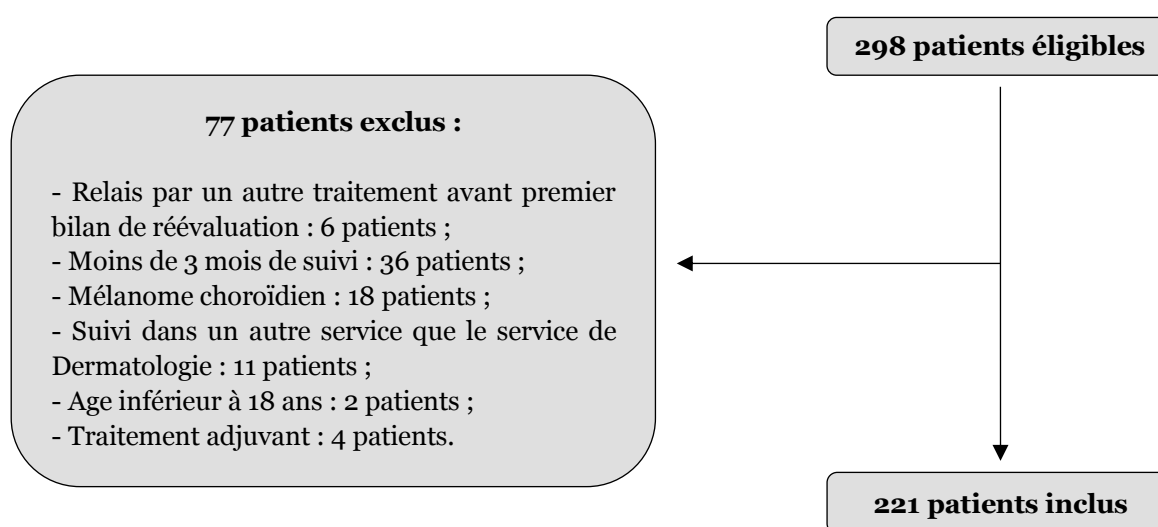


Figure 5 - Flow chart

Dans la population étudiée, l'âge moyen au début de l'immunothérapie était de 62,6 ans (valeur minimale : 19 ans, valeur maximale : 93 ans) et 58,4 % des patients avaient plus de 60 ans. Le sexe ratio H/F était de 1,4. Le *Performans status* était de zéro dans 78,7 % des cas. Quarante-sept patients (21,3 %) étaient traités pour un mélanome de stade III (métastases loco-régionales jugées non opérables). La mutation activatrice la plus fréquente caractérisant le mélanome était *BRAF V600* et concernait 36,7 % des patients, suivie de mutations de *NRAS* qui concernaient 28,5 % des patients. La principale localisation du mélanome primitif était cutanée (74,2 %) et le principal

type histologique était le mélanome superficiel extensif (SMM, 39,8 %). L'indice de Breslow moyen était de 4,1 mm avec un minimum de 0,2 mm et un maximum de 30 mm, avec une ulcération dans 36,6 % des cas.

Les principales localisations métastatiques étaient ganglionnaires (80,5 %), pulmonaires (47,1 %), cutanées/sous cutanées (39,8 %), cérébrales (19,5 %), hépatiques (17,2 %) et osseuses (16,3 %). Seuls 7 patients avaient des métastases uniquement pulmonaires et 28 patients avaient des métastases uniquement pulmonaires et ganglionnaires.

Le taux moyen de LDH avant de début de l'immunothérapie était de 264,5 UI/L (valeur minimale : 66 UI/L , valeur maximale : 1568 UI/L). Le taux de LDH était supérieur à 250 UI/L dans 34,9 % des cas. Le ratio PNN/lymphocytes était supérieur à 4 dans 23 % des cas.

Parmi les patients, 134 (60,6 %) avaient été traités uniquement par un anti-PD-1, 28 (12,7 %) par traitement séquentiel ipilimumab puis anti-PD-1, 4 (1,8 %) par ipilimumab seul et 45 (20,4 %) par ipilimumab/nivolumab relayé par anti-PD-1 .

Les effets indésirables associés à l'immunothérapie concernaient 56,1 % des patients dont 22,2 % étaient de grade 1-2 et 33,9 % étaient de grade 3-4. Il s'agissait principalement de thyroïdites (16,3 %), de colites (14 %), d'atteintes cutanées comprenant le vitiligo (10,9 %) et d'hépatites (10 %).

La durée moyenne de suivi était de 30,7 mois. La médiane de suivi était de 26 mois avec un minimum de 3 mois et un maximum de 98 mois.

	Population totale (n=221)	RC (n=85)	PM (n =117)
Age			
Age médian (ans, [IQR])	63 [53 - 74]	67 [55 - 75]	62 [53 - 74]
Age moyen (ans)	62,6	64	61,9
Age ≥ 60 ans (%)	129 (58,4)	55 (64,7)	65 (55,6)
Sexe (%)			
Féminin	91 (41,2)	31(36,5)	55 (47,0)
Masculin	130 (58,8)	54 (63,5)	62 (53,0)
ECOG Performans Status (%)			
0	174 (78,7)	70 (82,4)	88 (75,2)
≥ 1	45 (21,3)	15 (17,7)	29 (24,8)
Mutations (%)			
<i>BRAF V600</i>	81 (36,7)	25 (29,4)	47 (40,2)
<i>NRAS</i>	63 (28,5)	27 (31,8)	31 (26,5)
Autres mutations	77 (34,8)	33 (38,8)	39 (33,3)
Localisation du primitif (%)			
Cutané	164 (74,2)	66 (77,6)	87 (74,4)
Acral	18 (8,1)	7 (8,2)	9 (7,7)
Muqueux	7 (3,2)	1 (1,2)	6 (5,1)
Inconnu	32 (14,5)	11 (12,9)	15 (12,8)
Type histologique (%)			
SSM	88 (39,8)	30 (35,3)	52 (44,4)
Nodulaire	66 (29,9)	30 (35,3)	31 (26,5)
Autre	67 (30,3)	25 (29,4)	34 (29,1)
Ulcération (%)			
Oui	78 (36,6)	30 (37,0)	41 (36,3)
Non	60 (28,2)	26 (32,1)	31 (27,4)
Inconnu	75 (35,2)	25 (30,9)	41 (36,3)
Indice de Breslow (mm)			
Breslow médian (mm, [IQR])	3,0 [1,8 – 5,0]	3,0 [1,9 – 6,5]	3,0 [1,8 -4,6]
Breslow moyen (mm)	4,1	4,5	3,9
Breslow ≥ 2mm (%)	171 (77,4)	69 (81,2)	89 (76,1)
Stade (%)			
Stade IIIc	47 (21,3)	19 (22,4)	24 (20,5)
Stade IV	174 (78,7)	66 (77,6)	93 (79,5)
Métastases (%)			
Cutanées/sous cutanées	88 (39,8)	37 (43,5)	48 (41,0)
Musculaires	18 (8,1)	9 (10,6)	9 (7,7)
Ganglionnaires	178 (80,5)	69 (81,2)	95 (81,2)
Pulmonaires	104 (47,1)	41 (48,2)	55 (47,0)
Pleurales	4 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,4)
Hépatiques	38 (17,2)	10 (11,8)	26 (22,2)
Spléniques	5 (2,3)	2 (2,4)	3 (2,6)
SNC	43 (19,5)	13 (15,3)	24 (20,5)
Osseuses	36 (16,3)	10 (11,8)	20 (17,1)
Digestives	15 (6,8)	8 (9,4)	7 (6,0)
Péritonéales	9 (4,1)	5 (5,9)	3 (2,6)
Surréaliennes	13 (5,9)	4 (4,7)	8 (6,8)
Pancréatiques	2 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Parotidiennes	11 (5,0)	6 (7,1)	5 (4,3)
Profil métastatique (%)			
Pulmonaire unique	7 (3,2)	4 (4,7)	3 (2,6)
Ganglionnaire unique	25 (11,3)	8 (9,4)	15 (12,8)
Pulmonaire/ganglionnaire unique	28 (12,7)	11 (12,9)	14 (12,0)
Cinétique d'évolution (%)			
Progresseur lent ≥ 24 mois	98 (44,3)	34 (40,0)	58 (49,6)
Progresseur rapide < 24 mois	90 (40,7)	36 (42,4)	46 (39,3)
Inconnu	33 (14,9)	12 (14,1)	15 (12,8)

Taux de LDH			
Taux médian (UI/L, IQR])	212,5 [176,0 – 288,5]	199,0 [161,3 – 239,5]	233,0 [194,5 – 321,0]
Taux moyen (UI/L)	264,5	212	304,5
LDH ≥ 250 UI/L (%)	58 (34,9)	12 (17,1)	37 (46,8)
Taux PNN/lymphocytes ≥ 4 (%)	47 (23,0)	12 (14,8)	31 (29,5)
Traitements antérieurs IT (%)			
Interféron	34 (15,4)	11 (12,9)	22 (18,8)
Thérapie ciblée	26 (11,8)	6 (7,1)	18 (15,4)
Traitements débutés de manière concomitante début IT (%)			
Cryothérapie	14 (6,3)	2 (2,4)	12 (10,3)
Thérapie ciblée	7 (3,2)	1 (1,2)	5 (4,3)
Immunothérapie (%)			
Ipilimumab seul	4 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,4)
Ipilimumab seul précédent anti-PD-1	28 (12,7)	9 (10,6)	19 (16,2)
Ipilimumab/nivolumab seul	7 (3,17)	2 (2,4)	3 (2,56)
Ipilimumab/nivolumab et anti-PD-1	45 (20,4)	22 (25,9)	14 (12,0)
Anti-PD-1 seul	134 (60,6)	49 (57,7)	76 (65,0)
Traitement en cours IT (%)			
Corticothérapie en cours IT	82 (37,1)	26 (30,6)	44 (37,6)
ATB < 1 mois ou en cours IT	52 (23,5)	18 (21,2)	28 (23,9)
IRAE (%)			
Oui	124 (56,1)	56 (65,9)	54 (46,2)
Non	97 (43,9)	29 (34,1)	63 (53,8)
Grade de toxicité IRAE			
Grade 1-2	49 (22,2)	22 (25,9)	25 (21,4)
Grade 3-4	75 (33,9)	34 (40,0)	29 (24,8)
Type d'IRAE (%)			
Colite	31 (14,0)	13 (15,3)	13 (11,1)
Pancréatite	10 (4,5)	3 (3,5)	5 (4,3)
Hépatite	22 (10,0)	10 (11,8)	9 (7,7)
Néphrite	5 (2,3)	0 (0,0)	4 (3,4)
Thyroïdite	36 (16,3)	17 (20,0)	15 (12,8)
Hypophysite	17 (7,7)	11 (12,9)	3 (2,6)
Méningite/Encéphalite	4 (1,8)	1 (1,2)	1 (0,9)
Diabète	5 (2,3)	2 (2,4)	3 (2,6)
Polyarthrite	20 (9,0)	9 (10,6)	9 (7,7)
Cutané	24 (10,9)	14 (16,5)	8 (6,8)
Cardiopathie/Myopéricardite	7 (3,2)	3 (3,5)	4 (3,4)
Pneumopathie	3 (1,4)	2 (2,4)	0 (0,0)
Uvéite	3 (1,4)	1 (1,2)	1 (0,9)
Réaction sarcoïdique	9 (4,1)	5 (5,9)	3 (2,6)
Myosite	8 (3,6)	3 (3,5)	5 (4,3)
Atcd de maladie auto-immune (%)	12 (5,4)	2 (2,44)	8 (7,7)

Tableau 4 - Caractéristiques de la population et caractéristiques des groupes en fonction de la réponse

IQR : espace interquartile (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile); RC : réponse complète ; PM : progression de la maladie ; SSM : superficiel extensif ; SNC : système nerveux central ; LDH : lactate déshydrogénase ; PNN : polynucléaire neutrophile ; IT : immunothérapie ; IRAE : effet indésirable associé à l'immunothérapie ; Atcd : antécédent.

III.2. Analyse de la réponse

III.2.1 Analyse descriptive de la réponse

Dans notre population, 85 patients (38,5 %) avaient obtenu une réponse complète (RC) selon les critères RECIST v1.1, 19 (8,6 %) une réponse partielle/stabilité de la maladie (RP/SM), et 117 (52,9 %) une progression de la maladie (PM). Les caractéristiques détaillées des groupes de patients étudiés sont présentées dans le **Tableau 4**. Les patients du groupes RP/SM ont été exclus de l'analyse de la réponse.

L'estimation du taux de réponse complète dans le temps était de 20,2 % [15,2 – 25,7] à 12 mois, 33,4 % [27,2 – 39,8] à 24 mois et 39,7 % [33,0 – 46,3] à 36 mois. La **Figure 6** expose le taux cumulatif de réponse complète et de progression en fonction du temps. A noter que nous utilisons un modèle pour risque compétitif et que les patients n'ayant pas fait d'évènement, c'est à dire pas de réponse complète ni de progression de la maladie, ont été censurés à la date de dernière évaluation. Cela explique que l'estimation du taux de réponse complète à 24 mois (39,7 % [33,0 – 46,3]) soit supérieur au pourcentage de réponse complète dans notre population (38,5 %) car il est estimé par rapport aux patients toujours suivis à 24 mois dont une partie a été censurée.

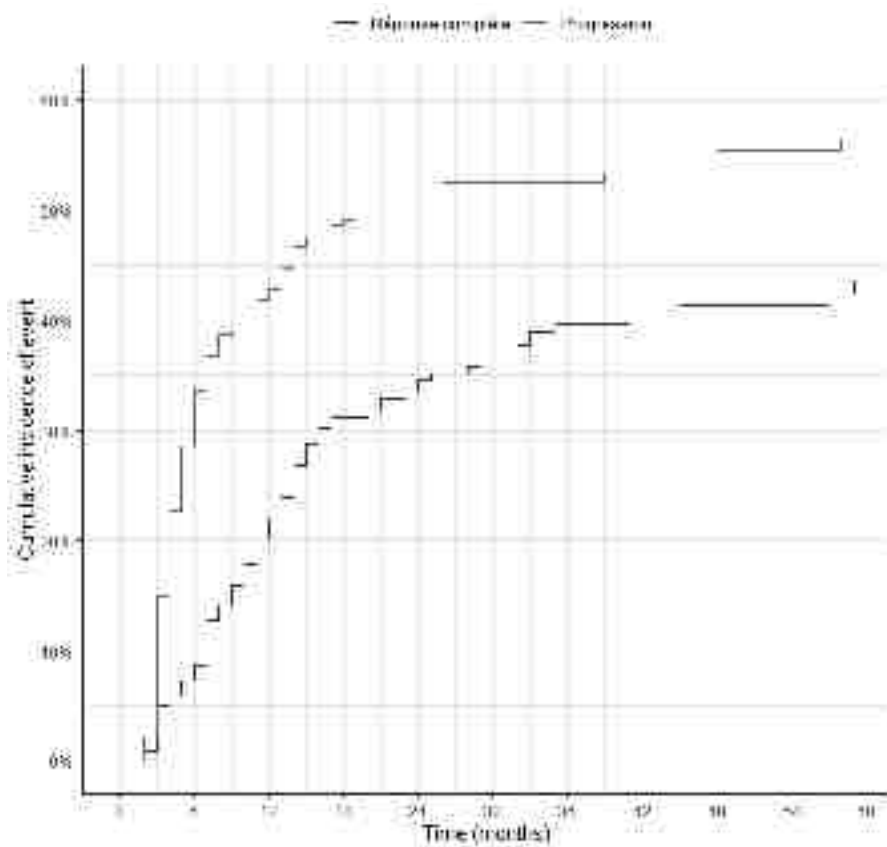


Figure 6 - Taux cumulatifs de réponse complète et de progression au cours du temps

L'âge moyen au début de l'immunothérapie dans les différents groupes était équivalent, 64 ans pour le groupe RC et 61,9 ans pour le groupe PM. En revanche, la fréquence des patients de plus de 60 ans était plus importante dans le groupe RC avec 64,7 % contre 55,6 % dans le groupe PM. Il y avait plus d'hommes dans le groupe RC avec 63,5 % contre 53 % dans le groupe PM. Les patients avec un *Performans status* altéré (supérieur à 1) étaient proportionnellement plus nombreux dans le groupe PM (24,8 %) que dans le groupe RC (17,7 %).

La mutation *BRAF* était largement plus fréquente dans le groupe PM, concernant 40,2 % des patients progressseurs contre 29,4 % dans le groupe RC. La

localisation primitive muqueuse était également plus fréquente dans le groupe PM avec 5,1 % des patients progresseurs contre 1,2 % des patients répondeurs.

Les caractéristiques histologiques du mélanome primitif, que cela soit le type histologique, la présence d'une ulcération ou l'indice de Breslow, étaient globalement semblables dans les deux groupes. La répartition entre le stade IIIc et le stade IV était également équivalente.

Les métastases hépatiques étaient largement plus fréquentes dans le groupe PM avec 22,2 % des patients contre 11,8 % dans le groupe RC. Les métastases du système nerveux central (SNC) et osseuses y étaient également plus fréquentes, touchant 20,5 % et 17,1 % des patients progresseurs contre 15,3 % et 11,8 % chez les répondeurs. Les métastases digestives (9,4 % vs 6,0 %) et péritonéales (5,9 % vs 2,6 %) étaient en revanche plus fréquentes chez les patients répondeurs.

Un taux de LDH supérieur à la normale au début de l'immunothérapie était largement plus fréquent chez les patients du groupe PM avec 46,8 % des patients contre 17,1 % dans le groupe RC. Le ratio PNN/lymphocytes supérieur à 4 était également plus fréquent dans le groupe PM avec 29,5 % des patients contre 14,8 % dans le groupe RC.

Les patients progresseurs avaient plus souvent fait l'objet d'un geste de cryothérapie initiale d'une lésion (10,3 %) et avaient plus souvent reçu une thérapie ciblée débutée de manière concomitante au début de l'immunothérapie (4,3 %) que les patients en réponse complète (2,4 et 1,2 % respectivement).

Les patients répondeurs avaient plus souvent été traités par une association ipilimumab/nivolumab suivie d'un traitement par anti-PD-1 que les non répondeurs, avec 25,9 % des patients du groupe RC contre 12 % des patients du groupes PM.

Les IRAEs étaient plus fréquents parmi les patients du groupe RC (65,9 %) que parmi ceux du groupe PM (46,2 %), avec des IRAEs d'intensité de grade 3-4 plus fréquents (40,0 % dans le groupe RC et 20,0 % dans le groupe PM). Les hépatites (11,8 % vs 7,7 %), les thyroïdites (20,0 % vs 12,8 %), les hypophysites (12,9 % vs 2,6 %) et les atteintes cutanées (16,5 % vs 6,8 %) étaient plus fréquentes chez les patients répondeurs. Les antécédents de maladie auto-immunes étaient plus fréquents dans le groupe PM que dans le groupe RC (7,7 % vs 2,44 %).

III.2.2 Analyses des facteurs associés à une réponse complète

Les résultats de l'analyse univariée puis d'une analyse multivariée n'incluant que des facteurs présents au début de l'immunothérapie (modèle prédictif strict) sont présentés dans le **Tableau 5**. Un Hazard Ratio de sous-distribution (sHR) > 1 indique une probabilité plus élevée de réponse complète.

Un autre modèle multivarié est présenté dans la **Figure 7** qui inclut de manière plus large des facteurs survenus au cours du traitement.

Variable	Univariée		Multivariée – prédictif strict	
	sHR [IC95 %]	p	sHR [IC95 %]	p
Age ≥ 60 ans	1,48 [0,96 – 2,28]	0,075	1,09 [0,67 – 1,76]	0,734
Sexe masculin	1,32 [0,86 – 2,04]	0,205	-	-
Performans status ≥1	0,76 [0,44 – 1,32]	0,336	-	-
Mutation				
Autres mutations	Ref	-	-	-
<i>BRAF V600</i>	0,66 [0,40 – 1,09]	0,105	0,50 [0,26 – 0,95]	0,035
<i>NRAS</i>	1,01 [0,61 – 1,67]	0,964	0,88 [0,49 – 1,60]	0,685
Localisation primitive				
Cutané	Ref	-	-	-
Acral	0,95 [0,45 – 2,00]	0,884	-	-
Muqueux (n=7)	0,30 [0,04 – 2,15]	0,231	-	-
Inconnu	0,90 [0,48 – 1,66]	0,729	-	-
Type histologique				
SSM	Ref	-	-	-
Nodulaire	1,49 [0,87 – 2,53]	0,146	1,58 [0,92 – 2,69]	0,096
Autre	1,24 [0,74 – 2,07]	0,415	1,22 [0,65 – 2,29]	0,530
Ulcéré				
Inconnu	Ref	-	-	-
Non	1,50 [0,85 – 2,66]	0,159	-	-
Oui	1,31 [0,72 – 2,37]	0,372	-	-
Breslow ≥ 2	1,21 [0,72 – 2,05]	0,476	-	-
Stade IV	0,88 [0,53 – 1,47]	0,632	-	-
Métastases				
Cutanées/sous cutanées	1,21 [0,79 – 1,84]	0,388	-	-
Musculaires	1,34 [0,70 – 2,58]	0,374	-	-
Ganglionnaires	0,98 [0,57 – 1,70]	0,951	-	-
Pulmonaires	1,04 [0,69 – 1,58]	0,852	-	-
Pleurale (n=4)	-	-	-	-
Hépatiques	0,56 [0,30 – 1,06]	0,076	0,63 [0,28 – 1,40]	0,255
Spléniques	0,98 [0,25 – 3,86]	0,976	-	-
SNC	0,73 [0,41 – 1,31]	0,293	-	-
Osseuses	0,66 [0,34 – 1,26]	0,208	-	-
Digestives	1,47 [0,75 – 2,87]	0,261	-	-
Péritonéales (n=9)	1,65 [0,79 – 3,45]	0,182	2,42 [1,11 – 5,25]	0,026
Surréaliennes	0,69 [0,27 – 1,72]	0,422	-	-
Pancréatiques (n=2)	-	-	-	-
Parotidiennes	1,45 [0,68 – 3,11]	0,336	-	-
Profil métastatique				
Autre	Ref	-	-	-
Pulmonaire unique (n=7)	1,87 [0,65 – 5,37]	0,244	-	-
Ganglionnaire unique	0,81 [0,39 – 1,71]	0,587	-	-
Pulmonaire/ganglionnaire unique	1,14 [0,63 – 2,08]	0,663	-	-
Localisation pulmonaire unique oui/non				
Pulmonaire unique non (n=214)	Ref	-	-	-
Pulmonaire unique oui (n=7)	1,88 [0,66 – 5,35]	0,238	1,01 [0,34 – 2,96]	0,987
Cinétique d'évolution				
Lent ≥ 24 mois	Ref	-	-	-
Rapide < 24 mois	1,12 [0,72 – 1,75]	0,610	-	-
LDH ≥ 250	0,32 [0,18 – 0,59]	< 0,001	0,32 [0,17 – 0,60]	< 0,001
Ratio PNN/L ≥4	0,51 [0,28 – 0,94]	0,031	0,41 [0,20 – 0,83]	0,014
Interféron	0,72 [0,39 – 1,33]	0,295	-	-
Thérapie ciblée précédant IT	0,49 [0,22 – 1,09]	0,082	1,43 [0,61 – 3,38]	0,410
Cryothérapie concomitante début IT	0,31 [0,07 – 1,36]	0,122	0,62 [0,06 – 6,74]	0,696
Thérapie ciblée concomitante début IT	0,30 [0,04 – 2,07]	0,222	-	-

Corticothérapie en cours IT	0,69 [0,44 – 1,08]	0,109	-	-
Antibiothérapie < 1 mois ou en cours IT	0,86 [0,52 – 1,42]	0,550	-	-
IRAE	1,65 [1,06 – 2,58]	0,027	-	-
Grade IRAE				
Non	Ref		-	-
Grade 1-2	1,63 [0,94 – 2,82]	0,080	-	-
Grade 3-4	1,67 [1,03 – 2,72]	0,039	-	-
Type d'IRAE				
Colïte	1,14 [0,65 – 2,03]	0,644	-	-
Pancréatite	0,69 [0,24 – 2,01]	0,496	-	-
Hépatite	1,22 [0,67 – 2,24]	0,520	-	-
Néphrite (n=5)	-	-	-	-
Thyroidite	1,38 [0,82 – 2,30]	0,221	-	-
Hypophysite	2,15 [1,23 – 3,74]	0,007	-	-
Méningite/Encéphalite (n=4)	0,92 [0,27 – 3,21]	0,901	-	-
Diabète	0,92 [0,27 – 3,21]	0,902	-	-
Polyarthrite	1,16 [0,61 – 2,18]	0,654	-	-
Cutané	1,97 [1,18 – 3,29]	0,010	-	-
Cardiopathie/Myopéricardite	1,22 [0,37 – 4,10]	0,744	-	-
Pneumopathie (n=3)	-	-	-	-
Uvéïte (n=3)	0,72 [0,13 – 4,03]	0,704	-	-
Réaction sarcoïdique	1,49 [0,71 – 3,13]	0,297	-	-
Myosite	0,84 [0,30 – 2,39]	0,750	-	-
Atcd de maladie auto-immune	0,57 [0,18 – 1,80]	0,338	-	-

Tableau 5 - Analyse des facteurs associés à la réponse complète – analyse univariée et multivariée (modèle prédictif strict)

SSM : superficiel extensif ; SNC : système nerveux central ; LDH : lactate déshydrogénase ; PNN : polynucléaire neutrophile ; L : lymphocytes ; IT : immunothérapie ; IRAE : effet indésirable associé à l'immunothérapie ; Atcd : antécédent.

a) *Analyse univariée*

La localisation muqueuse du primitif semblait prédire en analyse univariée une résistance au traitement avec un surrisque d'environ 70 % par rapport aux autres localisations, sans atteindre toutefois la significativité statistique vraisemblablement en raison d'un faible effectif (n = 7) (sHR = 0,30 [0,04 – 2,15], p = 0,231).

Les profils métastatiques comprenant les localisations métastatiques strictement pulmonaires (sHR = 1,87 [0,65 – 5,37], p = 0,244), strictement

ganglionnaires (sHR = 0,81 [0,39 – 1,71], p = 0,587) et l'association de métastases pulmonaires et ganglionnaires sans autre localisation métastatique (sHR = 1,14 [0,63 – 2,08], p = 0,663) ne semblaient pas associés statistiquement à une meilleure réponse. Pour tenter de renforcer l'association statistique, le profil métastatique avec les métastases uniquement pulmonaires a été comparé à l'ensemble des autres patients. L'association reste néanmoins non statistiquement significative (sHR = 1,88 [0,66 – 5,35], p = 0,238).

La rapidité d'évolution du mélanome ne semblait pas avoir d'impact sur la réponse à l'immunothérapie (sHR = 1,12 [0,72 – 1,75], p = 0,610).

Concernant les effets indésirables associés à l'immunothérapie (IRAE), leur survenue était nettement corrélée à une meilleure réponse en analyse univariée (sHR = 1,65 [1,06 – 2,58], p = 0,027). Cette association semblait la plus forte pour les IRAEs de grade 3 ou 4 (sHR = 1,67 [1,03 – 2,72], p = 0,039). Les IRAEs apparaissant statistiquement associés à une réponse complète en analyse univariée étaient les hypophysites (sHR = 2,15 [1,23 – 3,74], p = 0,007) et les atteintes cutanées (sHR = 1,97 [1,18 – 3,29], p = 0,01). Les thyroïdites semblaient associées à la réponse mais sans atteindre la significativité sur le plan statistique (sHR = 1,38 [0,82 – 2,30], p = 0,221).

b) Analyse multivariée – modèle prédictif « strict »

L'âge supérieur à 60 ans semblait associé en analyse univariée à une meilleure réponse à l'immunothérapie sans atteindre la significativité (sHR = 1,48 [0,96 – 2,28], p = 0,075). Cependant, l'ajustement en analyse multivariée ne confirmait pas ce bénéfice (sHR = 1,09 [0,67 – 1,76], p = 0,734).

La présence de mutations *BRAF V600* était associée à un surrisque statistiquement significatif de résistance à l'immunothérapie en analyse multivariée (sHR = 0,50 [0,26 – 0,95], p = 0,035).

Le type histologique nodulaire semblait être associé à une meilleure réponse au traitement dans notre modèle multivarié, sans atteindre cependant la significativité (sHR = 1,58 [0,92 – 2,69], p = 0,096).

La présence de métastases hépatiques semblait associée à une diminution de la réponse à l'immunothérapie sans pour autant atteindre la significativité, que cela soit en analyse univariée (sHR = 0,56 [0,30 – 1,06], p = 0,076) ou multivariée (sHR = 0,63 [0,28 – 1,40], p = 0,255). La présence de localisations péritonéales chez 9 patients était associée à une meilleure réponse au traitement de manière franchement significative en analyse multivariée (sHR = 2,42 [1,11 – 5,25], p = 0,026). La présence de métastases uniquement pulmonaires ne semblait pas jouer de rôle dans la probabilité de réponse complète ou de progression (sHR = 1,01 [0,34 – 2,96], p = 0,987).

Un taux de LDH élevé et un ratio PNN/lymphocytes supérieur à 4 étaient parmi les paramètres les plus fortement associés à une résistance au traitement avec surrisque de 68 % (sHR = 0,32 [0,17 – 0,60], p < 0,001) pour le taux de LDH et de 59 % (sHR = 0,41 [0,20 – 0,83], p = 0,014) pour le ratio PNN/lymphocytes.

L'ajustement en analyse multivariée de l'utilisation de thérapie ciblée anti-BRAF/MEK précédant le début de l'immunothérapie ne confirmait pas la tendance à la résistance trouvée en univariée (sHR = 0,49 [0,22 – 1,09], p = 0,082), avec au

contraire une tendance non significative à une meilleure réponse (sHR = 1,43 [0,61 – 3,38], p = 0,410).

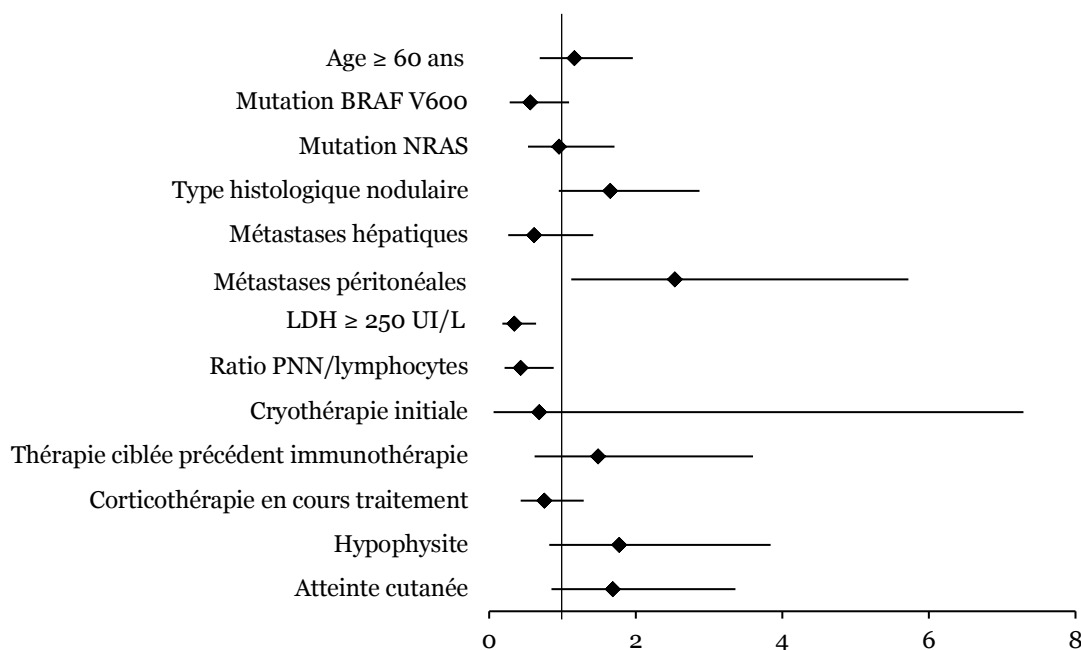
La réalisation d'une cryothérapie ganglionnaire au début de l'immunothérapie semblait plutôt associée à une moins bonne réponse à la fois en analyse univariée (sHR = 0,31 [0,07 – 1,36], p = 0,122) et multivariée (sHR = 0,62 [0,06 – 6,74], p = 0,696), bien que de manière non significative statistiquement.

c) Analyse multivariée – modèle prédictif « large »

Dans ce modèle d'analyse multivariée intégrant des facteurs survenant en cours de traitement, nous avons eu la possibilité d'intégrer les IRAEs, soit en fonction du grade de toxicité, soit en fonction du type d'organe atteint, les deux ne pouvant être intégrés dans un même modèle car recouvrant des situations redondantes. Nous avons choisi de nous intéresser au type d'organe atteint par les IRAEs, car celui-ci nous semblait pouvoir être influencé par la localisation des métastases. Dans ce modèle, les IRAEs semblant les plus associés à une réponse complète étaient les hypophysites (sHR = 1,77 [0,82 – 3,84], p = 0,15) et les atteintes cutanées comprenant le vitiligo (sHR = 1,69 [0,85 – 3,36], p = 0,13), mais sans atteindre la significativité statistique (**Figure 7**).

L'utilisation de corticothérapie en cours d'immunothérapie était associée à une diminution non significative de la probabilité de réponse complète (sHR = 0,75 [0,43 – 1,29], p = 0,290).

Modèle multivarié prédictif large



Variable	sHR	Borne min IC (95 %)	Borne max IC (95 %)	p
Age ≥ 60 ans	1,16	0,69	1,96	0,580
Mutation <i>BRAF V600</i>	0,56	0,28	1,09	0,089
Mutation <i>NRAS</i>	0,95	0,53	1,71	0,860
Type histologique nodulaire	1,65	0,95	2,87	0,076
Métastases hépatiques	0,61	0,26	1,42	0,250
Métastases péritonéales	2,53	1,12	5,72	0,025
LDH ≥ 250 UI/L	0,34	0,18	0,64	< 0,001
Ratio PNN/lymphocytes	0,43	0,21	0,88	0,020
Cryothérapie concomitante début IT	0,68	0,06	7,29	0,750
Thérapie ciblée précédant IT	1,49	0,62	3,6	0,370
Corticothérapie en cours IT	0,75	0,43	1,29	0,290
Hypophysite	1,77	0,82	3,84	0,150
Atteinte cutanée	1,69	0,85	3,36	0,130

Figure 7 - Graphique en forêt représentant le modèle multivarié « large » des facteurs survenus après le début du traitement (LDH ; lactate déshydrogénase ; PNN : polynucléaire neutrophiles ; IT : immunothérapie)

Lorsque nous avons étudié de manière exploratoire un modèle multivarié large intégrant la présence d'IRAEs selon le grade de gravité et non le type d'organe atteint, la présence d'IRAEs de grade 3-4 multipliait par un facteur trois (sHR = 3,05 [1,57 – 5,93], $p < 0,001$) la probabilité d'avoir une réponse complète par rapport aux patients n'ayant pas eu d'effet indésirable immunomédié (données non présentées).

III.3. Analyse de la survie sans progression

III.3.1 Analyse descriptive de la survie sans progression

Dans notre population comprenant 221 patients, 117 patients avaient progressé (n=23) ou étaient décédés (n=94). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 17 mois [13 – 48]. L'estimation du taux de survie sans progression était de 66 % [60 – 72,5] à 6 mois, 56 % [50 – 63,3] à 12 mois, 45 % [38 – 52] à 24 mois et 40 % [38 – 51] à 36 mois puis se stabilisait autour de ce seuil. Son estimation dans le temps est représentée sous forme de courbe de Kaplan-Meier dans la **Figure 8**.

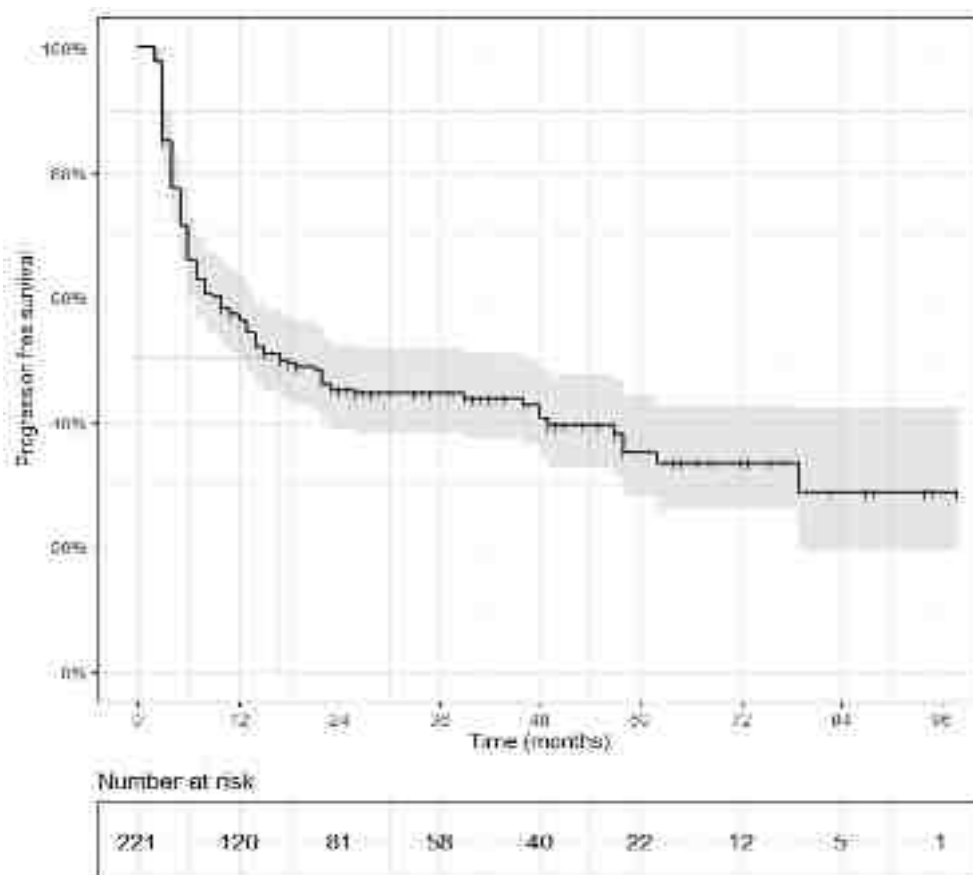


Figure 8 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression en fonction du temps

On notera que parmi les 94 patients décédés, 8 patients l'étaient d'une autre cause que du mélanome. Ces décès sans rapport avec la maladie étudiée étaient tous survenus de manière tardive (au minimum 48 mois après le début de l'immunothérapie). Nous avons vérifié dans une analyse exploratoire (données non présentées) que le fait de censurer ces décès ne modifiait pas les analyses présentées ci-dessous.

III.3.2 Analyses des facteurs associés à la survie sans progression

Les résultats de l'analyse univariée puis d'une analyse multivariée n'incluant que des facteurs présents au début de l'immunothérapie (modèle prédictif strict) sont présentés dans le **Tableau 6**. Un Hazard Ratio (HR) > 1 indique une diminution de la probabilité de survie sans progression donc une augmentation de la probabilité de décès ou de progression.

Un autre modèle multivarié est présenté dans la **Figure 8** incluant de manière plus large des facteurs survenus au cours du traitement.

Variable	Univariée		Multivariée – prédictif strict	
	HR [IC95 %]	p	HR [IC95 %]	p
Age ≥ 60 ans	0,96 [0,67 - 1,36]	0,805	1,15 [0,71 - 1,87]	0,562
Sexe masculin	0,82 [0,58 - 1,16]	0,254	-	-
Performans status ≥1	1,68 [1,13 - 2,50]	0,011	1,38 [0,79 - 2,40]	0,253
Mutation				
Autres mutations	Ref	-	-	-
<i>BRAF V600</i>	1,00 [0,67 - 1,48]	0,995	-	-
<i>NRAS</i>	0,75 [0,48 - 1,17]	0,205	-	-
Localisation primitive				
Cutané	Ref	-	-	-
Acral	1,04 [0,57 - 1,91]	0,887	0,94 [0,33 - 2,64]	0,898
Muqueux	2,33 [1,02 - 5,34]	0,045	5,19 [1,16 - 23,18]	0,031
Inconnu	0,95 [0,56 - 1,61]	0,837	0,74 [0,38 - 1,42]	0,365
Type histologique				
SSM	Ref	-	-	-
Nodulaire	0,87 [0,57 - 1,32]	0,502	-	-
Autre	0,98 [0,65 - 1,48]	0,934	-	-
Ulcéré				
Inconnu	Ref	-	-	-
Non	1,12 [0,72 - 1,75]	0,624	-	-
Oui	1,07 [0,70 - 1,62]	0,762	-	-
Breslow ≥ 2	1,04 [0,67 - 1,59]	0,875	-	-
Stade IV	1,20 [0,77 - 1,87]	0,426	-	-
Métastases				
Cutanées/sous cutanées	0,92 [0,64 - 1,31]	0,636	-	-
Musculaires	0,83 [0,43 - 1,58]	0,565	-	-
Ganglionnaires	1,01 [0,65 - 1,57]	0,970	-	-
Pulmonaires	1,01 [0,71 - 1,43]	0,959	-	-
Pleurales (n = 4)	3,43 [1,25 - 9,38]	0,017	-	-
Hépatiques	1,91 [1,26 - 2,89]	0,002	1,77 [1,04 - 3,01]	0,035
Spléniques	0,76 [0,24 - 2,41]	0,645	-	-
SNC	1,29 [0,85 - 1,98]	0,235	-	-
Osseuses	1,15 [0,72 - 1,81]	0,561	-	-
Digestives	1,21 [0,64 - 2,31]	0,559	-	-
Péritonéales	0,97 [0,40 - 2,37]	0,944	-	-
Surréaliennes	1,13 [0,55 - 2,30]	0,746	-	-
Pancréatiques	-	-	-	-
Parotidiennes	0,77 [0,34 - 1,74]	0,526	-	-
Profil métastatique				
Autre	Ref	-	-	-
Pulmonaire unique (n=7)	0,96 [0,35 - 2,61]	0,938	-	-
Ganglionnaire unique	1,11 [0,65 - 1,92]	0,697	-	-
Pulmonaire/gglr unique	0,79 [0,46 - 1,37]	0,400	-	-
Cinétique d'évolution				
Lent ≥ 24 mois	Ref	-	-	-
Rapide < 24 mois	0,80 [0,55 - 1,16]	0,235	-	-
LDH ≥ 250 (UI/L)	2,30 [1,50 - 3,50]	< 0,001	2,14 [1,37 - 3,35]	< 0,001
Ratio PNN/L ≥4	1,71 [1,15 - 2,56]	0,009	1,61 [0,98 - 2,67]	0,063
Interféron	1,09 [0,69 - 1,74]	0,701	-	-
Thérapie ciblée précédant IT	1,51 [0,94 - 2,43]	0,091	1,18 [0,61 - 2,29]	0,627
Cryothérapie concomitante début IT	2,30 [1,27 - 4,19]	0,006	3,18 [0,96 - 10,55]	0,058
Thérapie ciblée concomitante début IT	1,27 [0,52 - 3,11]	0,604	-	-
Corticothérapie en cours IT	1,10 [0,76 - 1,57]	0,618	-	-
Antibiothérapie < 1 mois ou en cours IT	1,01 [0,67 - 1,51]	0,961	-	-
IRAE	0,49 [0,35 - 0,70]	<0,001	-	-

Grade IRAE				
Non	Ref		-	-
Grade 1-2	0,59 [0,38 - 0,93]	0,022	-	-
Grade 3-4	0,43 [0,29 - 0,66]	0,001	-	-
Type d'IRAE				
Colite	0,66 [0,38 - 1,13]	0,126	-	-
Pancréatite	0,84 [0,34 - 2,05]	0,698	-	-
Hépatite	0,65 [0,33 - 1,29]	0,218	-	-
Néphrite	1,55 [0,57 - 4,20]	0,391	-	-
Thyroïdite	0,58 [0,34 - 1,00]	0,051	-	-
Hypophysite	0,36 [0,15 - 0,88]	0,026	-	-
Méningite/Encéphalite	0,31 [0,04 - 2,21]	0,242	-	-
Diabète	1,09 [0,35 - 3,41]	0,888	-	-
Polyarthrite	0,63 [0,32 - 1,24]	0,180	-	-
Cutané	0,46 [0,23 - 0,91]	0,026	-	-
Cardiopathie/Myopéricardite	1,43 [0,53 - 3,87]	0,485	-	-
Pneumopathie	-	-	-	-
Uvéite	0,45 [0,06 - 3,25]	0,431	-	-
Réaction sarcoïdique	0,46 [0,15 - 1,43]	0,180	-	-
Myosite	1,06 [0,43 - 2,59]	0,901	-	-
Atcd de maladie auto-immune	1,05 [0,52 - 2,16]	0,885	-	-

Tableau 6 - Analyse des facteurs associés à la survie sans progression – analyse univariée et multivariée (modèle prédictif strict)

SSM : superficiel extensif ; SNC : système nerveux central ; LDH : lactate déshydrogénase ; PNN : polynucléaire neutrophile ; L : lymphocytes ; IT : immunothérapie ; IRAE : effet indésirable associé à l'immunothérapie ; Atcd : antécédent.

a) Analyse univariée

La présence de la mutation *BRAF V600* n'était pas statistiquement associée à une modification de la survie sans progression en analyse univariée (HR = 1,00 [0,67 – 1,48], p = 0,995).

La présence de métastases hépatiques était associée de manière franchement significative à une moins bonne survie sans progression (HR = 1,91 [1,26 – 2,89], p = 0,002), tout comme la présence de métastases pleurales (n=4, HR = 3,43 [1,25 – 9,38], p = 0,017). Notre étude n'a pas trouvé d'association évidente entre la survie sans progression et la présence de métastases pulmonaires isolées (HR = 0,96

[0,35 – 2,61], $p = 0,938$), et il en allait de même pour la présence de métastases uniquement pulmonaires et ganglionnaires qui ne semblait augmenter que modérément et de manière non significative les chances de survie sans progression (HR = 0,79 [0,46 – 1,37], $p = 0,400$).

La rapidité d'évolution du mélanome semblait diminuer de manière non statistiquement significative la survie sans progression (HR = 0,8 [0,55 – 1,16], $p = 0,235$).

Concernant les effets indésirables associés à l'immunothérapie (IRAEs), leur présence était corrélée à un allongement de la survie sans progression (HR = 0,49 [0,35 – 0,70], $p < 0,001$). Cette association semblait d'autant plus forte lorsque leur intensité augmentait. Les patients ayant des effets indésirables de grade 1-2 et grade 3-4 avaient en effet respectivement 41 % (HR = 0,59 [0,38 – 0,93], $p = 0,022$) et 77 % (HR = 0,43 [0,29 – 0,66], $p < 0,001$) de chances d'avoir un allongement de leur survie sans progression par rapport à un patient sans effets indésirables.

Il n'y avait pas d'association statistique entre l'utilisation d'une corticothérapie en cours de traitement et la survie sans progression (HR = 1,10 [0,76 – 1,57], $p = 0,618$).

b) Analyse multivariée – modèle prédictif « strict »

La présence d'un *Performans status* altéré (≥ 1) à l'initiation de l'immunothérapie était associée statistiquement à une moins bonne survie sans progression (HR = 1,68 [1,13 – 2,50], $p = 0,011$) en analyse univariée. Cependant

l'ajustement en analyse multivariée faisait disparaître cette association (HR = 1,38 [0,79 – 2,40], p = 0,253).

La localisation muqueuse du mélanome primitif était nettement associée à une moins bonne survie sans progression avec une augmentation du risque de décès ou de progression multiplié par 5 en analyse multivariée (HR = 5,19 [1,16 – 23,18], p = 0,03).

L'ajustement en analyse multivariée confirmait que la présence de métastases hépatiques était associée de manière significative à une moins bonne survie sans progression (HR = 1,77 [1,04 – 3,01], p = 0,035).

Un taux de LDH élevé et un ratio PNN/lymphocytes supérieur à 4 étaient deux paramètres fortement associés à un surrisque de décès ou de progression, avec un HR de 2,14 ([1,37 – 3,35], p < 0,001) pour le taux de LDH élevé et de 1,61 ([0,98 – 2,67], p = 0,063) pour le ratio PNN/ lymphocytes \geq 4.

L'utilisation de thérapie ciblée anti-BRAF/MEK précédant le début de l'immunothérapie était associée à une diminution de la survie sans progression en analyse univariée, bien que d'une manière n'atteignant pas la significativité (sHR = 1,51 [0,94 – 2,43], p = 0,091). Cependant, l'ajustement en analyse multivariée ne confirmait pas cette tendance (sHR = 1,18 [0,61 – 2,29], p = 0,627).

La réalisation d'une cryothérapie concomitante au début du traitement était fortement associée à une augmentation du risque de progression ou de décès en analyse univariée (sHR = 2,30 [1,27 – 4,19], p = 0,006). Cette tendance était également

observée en analyse multivariée avec un surrisque de 3 (sHR = 3,18 [0,96 – 10,55], p = 0,058), se rapprochant de significativité statistique sans l'atteindre.

c) Analyse multivariée – modèle prédictif « large »

Dans ce modèle, les types d'IRAEs étant nettement associés à une meilleure survie sans progression étaient les hypophysites (HR = 0,28 [0,08 – 0,92], p = 0,04) et les atteintes cutanées (HR = 0,29 [0,07 – 1,22], p = 0,09). La thyroïdite semblait également associée à une meilleure survie sans progression en analyse univariée (HR = 0,58 [0,34 – 1,00], p = 0,051) mais cette association est moins forte et non statistiquement significative après ajustement sur les autres facteurs (HR = 1,10 [0,50 – 2,44], p = 0,82) (**Figure 9**).

L'analyse exploratoire d'un modèle multivarié incluant les IRAEs selon leur grade d'intensité et non l'organe atteint suggérait que la survenue d'IRAEs de grade 1-2 ou 3-4 augmenterait les chances de survie de respectivement 45 % (HR = 0,55 [0,31 – 0,98], p = 0,04) et 73 % (HR = 0,27 [0,14 – 0,50], p < 0,001) par rapport aux patients n'ayant pas eu d'effet indésirable immunomédié (données non présentées).

Modèle multivarié prédictif large

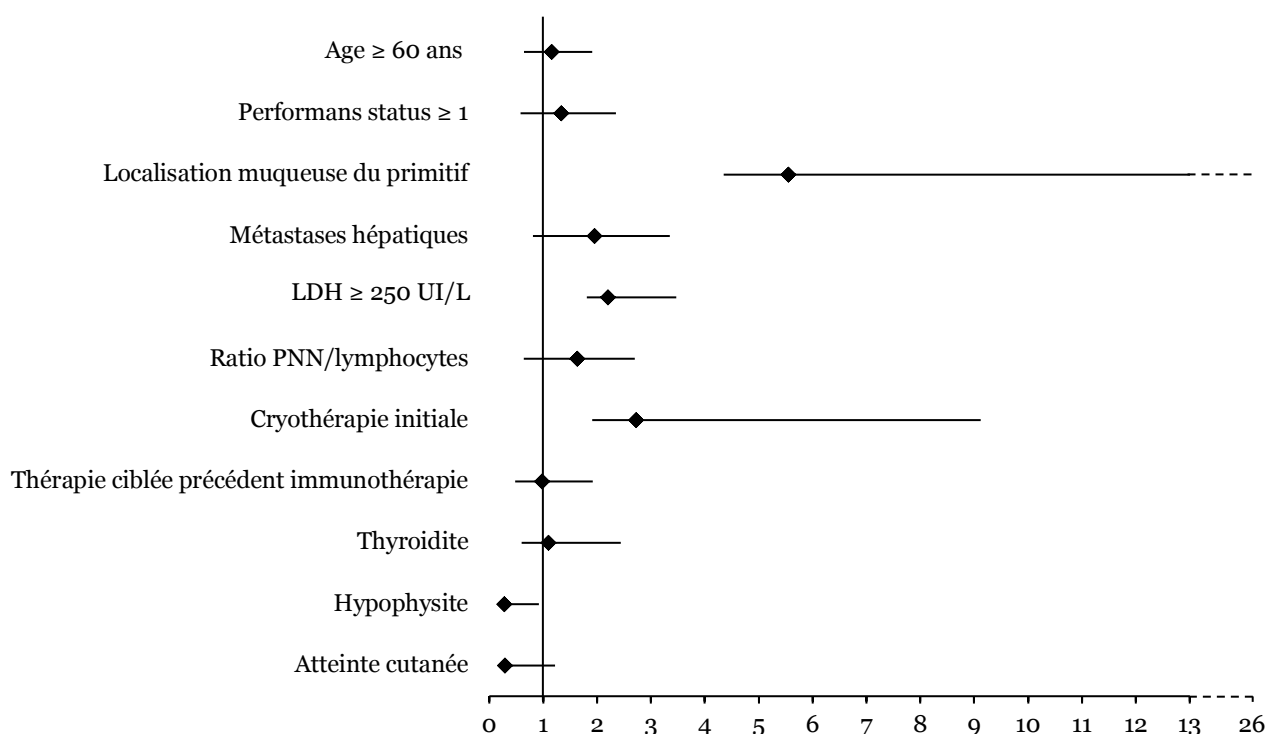


Tableau 7 - Graphique en forêt représentant le modèle multivariée « large » des facteurs de survie sans progression

LDH ; lactate déshydrogénase ; PNN : polynucléaire neutrophiles ; IT : immunothérapie

IV. Discussion

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire s'est imposée comme le traitement de référence du mélanome métastatique. Bien que des avancées impressionnantes aient été obtenues grâce à cette nouvelle stratégie thérapeutique, seule une partie des patients obtiennent une réponse complète et prolongée. Des études ont déjà permis d'identifier des facteurs prédictifs de réponse au traitement qui sont maintenant largement reconnus. Dans ce travail, nous avons cherché à identifier d'autres facteurs de réponse non encore évalués dans la littérature.

Dans notre centre, l'estimation du taux de réponse complète dans le temps était de 20,2 % [15,2 – 25,7] à 12 mois, 33,4 % [27,2 – 39,8] à 24 mois et 39,7 % [33,0 – 46,3] à 36 mois. Ces taux observés en situation de vie réelle sont supérieurs à ceux rapportés dans la plupart des études publiées dans la littérature, qui sont majoritairement des essais cliniques avec des patients ne recevant que de l'immunothérapie anti-PD-1 et/ou anti-CTLA-4. Dans ces études, le taux de réponse complète était d'environ 25 % pour l'association anti-CTLA4/anti-PD-1 et de 20 % pour les anti-PD-1 seul (68). En réalité, les patients peuvent bénéficier, en complément de l'immunothérapie, de traitements de destruction locale comme la cryothérapie ou la radiofréquence (39 patients dans notre étude soit 17,65 %), de radiothérapie stéréotaxique (52 patients dans notre étude soit 23,53 %), ou de techniques chirurgicales (42 patients dans notre étude soit 19 %) qui augmentent clairement les chances d'obtention d'une réponse complète. Les études en vie réelle trouvent des taux de réponse complète proche des taux observés dans notre étude. C'est notamment le

cas de ceux décrit dans une revue de la littérature récente qui trouve des taux de réponse complète proche de 35 % pour les anti-PD-1 seul (150). De plus, la durée de suivi dans les études cliniques est généralement plus courte, habituellement 12 à 24 mois, tandis que dans les études en vie réelle, la durée de suivi peut aller jusqu'à 5 ans après le début de l'immunothérapie. Ainsi, les patients ayant eu une réponse complète tardive ne sont pas pris en compte dans le calcul du taux de réponse dans les essais cliniques.

Notre étude a permis, sans surprise, de confirmer qu'un taux de LDH (82,83) élevé et qu'un ratio PNN/lymphocytes supérieur à 4 (87–89) sont bien des facteurs associés de manière très significative à la fois à l'absence de réponse à l'immunothérapie (sHR = 0,32 [0,17 – 0,60] ; $p < 0,001$ et sHR = 0,41 [0,20 – 0,83], $p = 0,014$ respectivement) et à une diminution de la survie sans progression (HR = 2,14 [1,37 – 3,35], $p < 0,001$ et HR = 1,61 [0,98 – 2,67], $p = 0,063$).

La présence d'une mutation *BRAF V600* était associée dans notre cohorte à une plus faible probabilité de réponse complète à l'immunothérapie (sHR = 0,50 [0,26 – 0,95], $p = 0,035$). Ces résultats semblent discordants avec ceux d'une étude rassemblant les données de quatre essais cliniques évaluant le nivolumab dans le mélanome avancé, qui ne notait pas de différence franche de probabilité de réponse entre patients porteurs et non porteurs de mutations *BRAF V600* (différence de l'ordre de 5 %). Cependant, il s'agissait, dans cette analyse, du taux de réponse objective (incluant les réponses partielles) et non du taux de réponse complète comme dans notre travail (98). Dans une autre étude analysant, de manière post-hoc, les données d'efficacité du pembrolizumab dans le mélanome avancé, les patients avec des mélanomes mutés *BRAF V600* avaient un taux de réponse objective légèrement moins

bon que ceux non mutés. Cette différence disparaissait après exclusion des patients préalablement traités par anti-BRAF/MEK (151). Nous n'avons pas été en mesure de faire cette distinction dans notre travail. L'impact délétère des mutations *BRAF V600* sur la réponse à l'immunothérapie pourrait s'expliquer notamment par une moindre exposition des molécules du CMH de classe I à la surface des cellules cancéreuses, les protégeant de l'interaction avec les lymphocytes T (152). On remarquera cependant que la présence de mutations *BRAF V600* n'avait pas d'impact négatif sur la survie sans progression chez nos patients (HR = 1,00 [0,67 – 1,48], p = 0,995). D'autres études confirment cette absence d'effet, notamment une méta-analyse regroupant 8 études (97). Cette discordance peut s'expliquer par le fait que les patients non répondeurs à l'immunothérapie avaient la possibilité de bénéficier d'un traitement de 2^e ligne par anti-BRAF/MEK dont l'efficacité est importante, bien que limitée dans le temps.

L'utilisation de thérapies ciblées anti-BRAF/MEK avant le début de l'immunothérapie semblait associée dans notre étude à une moins bonne réponse ainsi qu'à une survie sans progression plus faible en analyse univariée (sHR = 0,49 [0,22 – 1,09], p = 0,082 et HR = 1,51 [0,94 – 2,43], p = 0,091). Cette association n'était cependant pas retrouvée en analyse multivariée (sHR = 1,43 [0,61 – 3,38], p = 0,410 et HR = 1,18 [0,61 – 2,29], p = 0,627). D'autres études suggèrent que l'utilisation de thérapies ciblées en 1^{ère} ligne avant l'initiation de l'immunothérapie serait associée à une moins bonne réponse et une survie sans progression plus courte (151,153,154). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les patients traités par thérapie ciblée avant l'initiation de l'immunothérapie seraient potentiellement atteints de mélanomes plus agressifs et progressant rapidement. Par ailleurs, des études translationnelles ont montré que les thérapies ciblées pourraient modifier le micro-environnement tumoral

en le rendant moins immunogène, entravant ainsi l'efficacité de l'immunothérapie (80).

Les mélanomes primitifs muqueux sont rares, représentant en général environ 1 % des mélanomes (19) et 3,1 % dans notre série (n= 7). L'origine muqueuse du mélanome était associée à une tendance non significative à une moins bonne réponse à l'immunothérapie dans notre étude (sHR = 0,30 [0,04 – 2,15], p = 0,231), avec une association plus franche à une moins bonne survie sans progression (HR = 5,19 [1,16 – 23,18], p = 0,031s). Ce mauvais pronostic des mélanomes muqueux au stade avancé est un phénomène largement décrit (155,156). Il peut s'expliquer notamment par un profil de mutations activatrices particulier, une diminution de PD-L1 à la surface des cellules cancéreuses et une faible charge mutationnelle en l'absence d'influence des UV (157–159).

Il est reconnu que la localisation anatomique des métastases peut influencer la réponse à l'immunothérapie, et fait par ailleurs déjà partie de la classification pronostique *AJCC – 8^{ème} édition* du mélanome (22). Dans notre travail, nous observons une association non significative entre la présence de métastases hépatiques et une plus faible probabilité de réponse complète à l'immunothérapie (sHR = 0,63 [0,28 – 1,40], p = 0,255), tandis qu'elle est associée à une diminution claire de la survie sans progression (HR = 1,77 [1,04 – 3,01], p = 0,035). L'association entre la présence de métastases hépatiques et une diminution de la réponse est largement retrouvée dans la littérature (140,141). De plus, une méta-analyse récente, regroupant 163 études, confirme la moins bonne survie sans progression des patients atteints de cancers solides avec métastases hépatiques et traités par immunothérapie par rapport aux patients sans métastase hépatique (160). De nombreuses recherches sont en cours

pour identifier les mécanismes de résistance. La nature particulière du microenvironnement tumoral au niveau hépatique pourrait entraîner des modifications phénotypiques des lymphocytes T circulants, diminuant leur activité. Ces modifications pourraient entraîner une augmentation de la production de lymphocytes T régulateurs et de macrophages anti-inflammatoires de type M2, à l'origine une apoptose anormale des lymphocytes T, même à distance des localisations hépatiques (142–145).

La présence de métastases péritonéales étaient associées dans notre travail à une probabilité plus élevée de réponse complète au traitement (sHR = 2,42 [1,11 – 5,25], p = 0,026). Ce résultat nous a particulièrement étonné, car la présence d'un envahissement péritonéal est généralement considérée comme un facteur de très mauvais pronostic, y compris dans le mélanome. Dans une étude rétrospective qui comprenait 51 patients atteints de mélanome avec carcinose péritonéale, la médiane de survie après découverte de l'atteinte péritonéale était inférieur à 2 mois (161). Ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution, notamment en raison d'un faible effectif concerné (n=9), et nécessiteront impérativement d'être confirmés par des études de plus grande ampleur. Toutefois, la présence de métastases péritonéales n'était pas associée statistiquement à une meilleure survie sans progression (HR = 0,97 [0,40 - 2,37], p = 0,944) en analyse univariée.

La localisation métastatique pleurale était, quant à elle, associée à une probabilité de survie sans progression nettement plus faible (HR = 3,43 [1,25 – 9,38], p = 0,017). Ces données doivent là encore être interprétées avec prudence du fait d'un effectif de patients très faible (n=4).

Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'association des sites métastatiques entre eux. Ceci découlait d'une impression clinique partagée par plusieurs médecins de notre service pour lesquels il semblait exister une meilleure chance de réponse complète chez les patients atteints de métastases de localisation uniquement pulmonaires ou uniquement pulmonaires et ganglionnaires. Les données de notre travail ne reflètent pas cette impression, avec des effectifs toutefois relativement faibles avec seulement 7 patients avec des métastases uniquement pulmonaires et 28 patients avec association de métastases uniquement pulmonaires et ganglionnaires. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'autre étude analysant l'effet de ces associations strictes sur la réponse à l'immunothérapie. Une étude rétrospective identifiait le site initial des métastases du mélanome comme un facteur déterminant de survie globale, avec trois groupes de patients : ceux avec métastases initiales cutanées, ganglionnaires ou digestives partageant le meilleur pronostic, ceux avec métastases initiales pulmonaires avec un pronostic intermédiaire, et ceux avec métastases hépatiques, cérébrales ou osseuses avec le pronostic le plus sombre (28). Il semblerait également que les localisations cutanées, ganglionnaires et pulmonaires, dans des tissus riches en cellules immunitaires, répondraient mieux à l'immunothérapie que les autres localisations métastatiques (140,162). Au total, nos données suggèrent que l'impression des médecins de notre service reflète plutôt un biais cognitif qu'une réalité, soulignant l'importance de la réalisation de telles études.

Nous avons aussi cherché à savoir si le fait d'avoir proposé à certains patients une cryoablation de certaines métastases de manière concomitante au début de l'immunothérapie avait pu jouer un rôle favorable dans la réponse au traitement. En effet, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur modèles murins suggèrent que la réalisation d'une cryothérapie d'un site métastatique permettrait le relargage

d'antigènes tumoraux et favoriserait ainsi la réponse antitumorale et l'efficacité de l'immunothérapie (163–165). Pour le moment, il n'existe pas d'étude prospective de grande échelle évaluant l'effet de cette association chez des patients mais des études de phase I et II sont en cours avec des résultats plutôt prometteurs (166,167). Toutefois, cet effet favorable ne semble absolument pas confirmé par notre travail avec même une tendance non significative à une plus faible probabilité de réponse complète (sHR = 0,62 [0,06 – 6,74], p = 0,696) et à une survie sans progression plus courte (HR = 3,18 [0,96 – 10,55], p = 0,058) pour les 14 patients ayant eu ce type d'intervention. Ces résultats nécessitent néanmoins d'être interprétés avec précaution, car il est possible qu'un certain nombre de patients, à qui ce traitement a été proposé, avaient un mélanome jugé plus agressif, venant mitiger un éventuel effet bénéfique de la procédure de radiologie interventionnelle. Seul un essai clinique contrôlé est capable d'identifier de manière claire cette association.

Au-delà de facteurs présents à l'initiation de l'immunothérapie, nous avons aussi cherché à établir l'impact de la survenue d'évènements en cours de traitement sur la réponse. Nous confirmons que la survenue d'effets indésirables immunologiques associés au traitement (IRAEs) est nettement corrélée à une meilleure réponse (sHR = 1,65 [1,06 – 2,58], p = 0,027) et à un allongement de la survie sans progression (sHR = 0,49 [0,35 – 0,70], p < 0,001), en particulier en cas d'effets indésirables d'intensité plus importante, reflétant l'activation efficace du système immunitaire (92,168). Les IRAEs apparaissant statistiquement associés à une réponse complète en analyse univariée étaient les hypophysites (sHR = 2,15 [1,23 – 3,74], p = 0,007) et les atteintes cutanées (sHR = 1,97 [1,18 – 3,29], p = 0,01). Les thyroïdites semblaient associées à la réponse mais sans atteindre la significativité sur le plan statistique (sHR = 1,38 [0,82 – 2,30], p = 0,221).

Il a été bien identifié que le développement d'un vitiligo en cours d'immunothérapie, réaction auto-immune anti-mélanocytaire, est très nettement associé à une meilleure réponse au traitement (131,132). Malheureusement, il semblerait que, dans notre étude, le taux de vitiligo soit largement sous-estimé. En effet, les effets indésirables cutanés, comprenant les dermatoses inflammatoires et le vitiligo, touchent dans notre étude seulement 10,9 % des patients. Or, le vitiligo touche à lui seul 20 à 40 % des patients traités par immunothérapie (131). Malgré cette sous-estimation potentielle, la présence d'effets indésirables cutanés semblait tout de même associée à une meilleure réponse dans notre étude.

Les IRAEs touchant le système endocrinien sont fréquents et touchent environ 30 % des patients (169), une proportion retrouvée dans notre cohorte. Les thyroïdites sont les plus fréquentes, principalement des hypothyroïdies, et concernaient jusqu'à 40 % des patients sous immunothérapie dans une étude regroupant 1246 patients (170). Leur développement en cours du traitement par immunothérapie a été associé dans certaines études à une meilleure survie et à une meilleure réponse à l'immunothérapie (133,134). Dans notre cohorte, des thyroïdites n'étaient identifiées que chez 16 % des patients et étaient donc probablement sous-estimées. Cette sous-estimation potentielle combinée à un manque de puissance pourrait contribuer à expliquer l'absence d'association dans notre cohorte entre cet IRAE et une meilleure réponse et survie.

Les hypophysites sont rares et touchent environ 1 % des patients traités par anti-PD-1 et 4 % à 8 % des patients traités par immunothérapies anti-CTLA4/PD-1 (171). Dans notre étude, l'ensemble des hypophysites étaient des insuffisances corticotropes et touchaient 17 patients (soit 7 %), une proportion relativement élevée.

Leur survenue était associée à une probabilité plus élevée de réponse complète au traitement, bien que n'atteignant pas la significativité statistique. Cette tendance mériterait d'être vérifiée par des études à plus vaste échelle.

L'utilisation d'une corticothérapie systémique en cours de traitement, que cela soit pour diminuer l'intensité des effets indésirables immunologiques ou à visée symptomatique, était associée dans notre étude à une diminution non statistiquement significative de la réponse au traitement (sHR = 0,75 [0,43- 1,29], p = 0,290). Pour le moment, les résultats des études restent contradictoires quant à l'effet de la corticothérapie sur la réponse à l'immunothérapie. Dans l'attente d'une confirmation, son utilisation doit rester prudente et raisonnée.

L'utilisation d'antibiotiques le mois précédant le début de l'immunothérapie ou en cours de traitement n'était pas associée statistiquement à une modification de la réponse ni de la survie sans progression dans notre travail. Cependant, cette donnée était vraisemblablement largement sous-estimée du fait de potentielles données manquantes, comme notamment les prescriptions par les médecins traitants qui pouvaient manquer. Des études semblent toutefois suggérer que l'utilisation d'une antibiothérapie en cours de traitement diminuerait la réponse à l'immunothérapie. Cela pourrait s'expliquer par une altération du microbiote intestinal susceptible d'influencer la réponse immunitaire (138,139). Des résultats d'études précliniques sur modèles murins et cliniques de phase I semblent montrer que la transplantation fécale de patients répondeurs complet à l'immunothérapie à des patients résistants pourrait représenter une stratégie intéressante d'optimisation de la réponse au traitement (172).

Au total, nous avons cherché à identifier de nouveaux facteurs de réponse à l'immunothérapie à travers cette étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients suivis dans notre service. Malgré un effectif relativement faible, principal facteur limitant de notre étude, nous confirmons la pertinence de facteurs déjà identifiés par d'autres équipes, et en identifions d'autres potentiels, qui nécessiteront cependant d'être validés par des études à plus grande échelle. Notre étude est originale car elle a cherché à identifier les facteurs associés à une réponse complète au traitement, sans considérer les réponses partielles. Bien qu'elles soient pertinentes sur le plan clinique, se traduisant souvent par un allongement de la survie globale, les réponses partielles restent insatisfaisantes, les patients finissant le plus souvent par progresser et décéder de leur mélanome.

Nous reconnaissons une limite potentiellement importante de nos analyses, qui est l'absence de prise en considération du type d'immunothérapie administrée aux patients. En effet, l'administration concomitante d'un anti-CTLA-4 et d'un anti-PD-1 augmente, de manière parfaitement établie, les chances de réponse complète au traitement et augmente la survie globale des patients, en comparaison aux monothérapies anti-PD-1. Le traitement combiné concernait un quart de nos patients et était plus fréquent dans le groupe RC que dans le groupe PM (25,9 % contre 12,0 %). Ce choix discutable se justifiait, selon nous, par l'objectif d'établir des facteurs prédictifs propres au patient, non influencés par le choix du traitement par le médecin, et par une problématique d'effectifs insuffisants. Une analyse exploratoire supplémentaire, intégrant cette variable, fera l'objet de travaux additionnels afin de consolider nos résultats.

D'autres études ont cherché à mettre au point des algorithmes prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le mélanome, parfois à l'aide d'outils statistiques conventionnels (173), parfois à l'aide d'outils biostatistiques plus poussés faisant intervenir l'intelligence artificielle, comme des outils de type *machine-learning* (174).

L'obtention d'un modèle prédictif réellement performant nécessiterait l'intégration non seulement des données cliniques, étudiées dans ce travail, mais aussi de nombreux autres facteurs comme l'expression de PD-L1, la charge mutationnelle, la signature interféron du microenvironnement tumoral et la mesure de ADN tumoral circulant, mais aussi en intégrant des analyses radiologiques poussées de type *radiomics* (175). La complexité des déterminants de la réponse à l'immunothérapie mène au développement de stratégies personnalisées basées sur l'analyse de ces différentes variables, et constitue probablement l'avenir de ce type de traitement. La gravité du mélanome métastatique justifie de tous nos efforts pour continuer à faire progresser les stratégies de prise en charge actuelles encore imparfaites, afin d'améliorer encore dans les années à venir le pronostic de ce cancer cutané.

V. Conclusions

Le mélanome au stade métastatique est un cancer de mauvais pronostic. L'avènement de l'immunothérapie ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire a permis de révolutionner sa prise en charge. Elle a permis de passer d'une médiane de survie de quelques mois sous chimiothérapie à une médiane de survie pouvant aller jusqu'à plusieurs années sous immunothérapie et s'est donc rapidement imposée comme le traitement de référence.

Ces chiffres cachent cependant une réalité plus hétérogène. En effet, moins de 20% des patients obtiennent une réponse complète au traitement. D'autres peuvent obtenir une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie. D'autres enfin résistent au traitement et voient leur maladie progresser, conduisant au décès. Par ailleurs, l'immunothérapie peut entraîner des effets indésirables pouvant altérer profondément la qualité de vie et aboutissant parfois au décès alors même que la maladie cancéreuse est contrôlée. De ce fait, la perspective d'identifier les patients les plus à même d'obtenir une réponse complète permettrait d'optimiser leur prise en charge et de continuer à développer des alternatives pour les autres patients. Pour cela, il est nécessaire en premier lieu d'identifier les facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.

De nombreuses études ont déjà permis d'établir certains facteurs prédictifs, tels qu'un taux de LDH ou un ratio PNN/lymphocytes élevé au début de l'immunothérapie. Cependant, d'autres facteurs tels que les sites anatomiques des métastases et leurs associations sont peu connus.

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective des patients du service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg suivis pour un mélanome métastatique (stade III non résécable et stade IV) et ayant débuté une immunothérapie anti-PD-1 et/ou anti-CTLA4 entre janvier 2013 et décembre 2021. L'objectif principal était d'identifier les facteurs associés à une réponse complète et l'objectif secondaire était d'analyser les facteurs associés à une survie sans progression.

Les analyses statistiques se sont basées sur un modèle de risque compétitif pour l'analyse des facteurs associés à la réponse complète et sur un modèle de Kaplan-Meier pour l'analyse de ceux associés à la survie sans progression. Les facteurs ont d'abord été analysés de manière univariée afin d'identifier ceux semblant pertinents puis ont été intégrés dans différents modèles multivariés, le premier ne prenant en compte que les facteurs connus avant l'immunothérapie et un autre plus large intégrant également des événements survenant en cours de traitement.

Nous avons inclus 221 patients. Les taux estimés de réponse complète dans le temps à 12 et 24 mois étaient de 20,2 % et 33,4 %. La durée médiane de survie sans progression était de 17 mois. Les patients ont été répartis en trois groupes : réponse complète, réponse partielle ou stabilité de la maladie et progression. Pour l'étude des facteurs associés à la réponse complète, les patients ayant une réponse complète (n=85) ont été comparés à ceux ayant progressés (n=117). Pour l'analyse des facteurs influençant la survie sans progression, l'ensemble de la population a été étudiée.

Notre étude confirmait qu'un taux de LDH élevé et un ratio PNN/lymphocytes élevé étaient associés à une résistance au traitement et à une survie sans progression plus courte. La présence d'une mutation *BRAF V600* était associée à une moins bonne

réponse à l'immunothérapie, sans impact négatif sur la survie sans progression. L'origine muqueuse du mélanome était associée à une tendance non significative à une moins bonne réponse à l'immunothérapie, avec une association plus franche à une moins bonne survie sans progression.

Les métastases hépatiques semblaient associées à une résistance au traitement et une diminution de la survie sans progression. Les métastases uniquement pulmonaires ou uniquement pulmonaires et ganglionnaires ne semblaient pas associées une meilleure réponse. La présence de métastases péritonéales semblait en revanche augmenter de manière nette la probabilité de réponse complète au traitement, sans traduction évidente sur la survie sans progression, un élément original à interpréter prudemment du fait d'un faible effectif.

Nous avons aussi cherché à savoir si la destruction de métastases par cryothérapie au début l'immunothérapie pouvait jouer un rôle sur la réponse. Cette technique est parfois réalisée pour renforcer l'efficacité de l'immunothérapie par relargage d'antigènes tumoraux. Ceci ne semble pas être le cas dans notre étude.

Nous avons aussi évalué l'impact de la survenue d'évènements en cours de traitement : la survenue d'effets indésirables immunologiques était corrélée à une meilleure réponse et à un allongement de la survie sans progression, en particulier en cas d'effets indésirables d'intensité plus importante. Ceux semblant les plus associés à la réponse étaient les thyroïdites, les hypophysites et les atteintes cutanées comprenant le vitiligo.

Malgré un effectif relativement faible, principal facteur limitant de l'étude, nous confirmons la pertinence de facteurs déjà identifiés et en identifions d'autres potentiels. L'avènement de techniques d'analyses sophistiquées a permis d'identifier de nouveaux biomarqueurs de réponse comme la charge mutationnelle ou l'expression de PD-L1, certains étant toutefois contradictoires.

L'obtention d'un modèle prédictif réellement performant nécessiterait l'intégration de l'ensemble de ces facteurs. La gravité du mélanome métastatique justifie de poursuivre les efforts pour améliorer la prise en charge actuelle, qui ne permet pas encore d'obtenir une rémission complète et prolongée chez beaucoup de patients. L'identification de ces patients mauvais répondeurs pourrait leur permettre d'être inclus en priorité dans les essais thérapeutiques.

VU
Strasbourg, le 18/9/23
Le président du jury de thèse
Professeur Bernard CRIBIER

VU et approuvé
Strasbourg, le 25 SEP. 2023
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Mathématique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIEMIA

P^r Bernard CRIBIER
HOPITALS UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Service de Dermatologie
1 Place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG Cedex

VI. Annexes

Tableau 1 – Classification TNM (AJCC – 8^{ème} édition)

Critère Tumeur primitive (T)			
		Breslow (mm)	Ulcération
To (primitif inconnu)		N/A	N/A
TX (épaisseur inconnue)		N/A	N/A
Tis (in situ)		N/A	N/A
T1 ≤ 1 mm	T1a	< 0,8 mm	Sans ulcération
	T1b	< 0,8 mm	Avec ulcération
		0,8 – 1 mm	Avec ou sans ulcération
T2 > 1 – 2 mm	T2a	> 1 – 2 mm	Sans ulcération
	T2b	> 1 – 2 mm	Avec ulcération
T3 > 2 – 4 mm	T3a	> 2 – 4 mm	Sans ulcération
	T3b	> 2 – 4 mm	Avec ulcération
T4 > 4 mm	T4a	> 4 mm	Sans ulcération
	T4b	> 4 mm	Avec ulcération
Classification Stade métastatique ganglionnaire (N)			
		Ganglions métastatiques régionaux	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
No (pas d'atteinte ganglionnaire)		N/A	N/A
Nx (atteinte ganglionnaire inconnue)		N/A	N/A
N1	N1a	1 ggl infraclinique (GS +)	Non
	N1b	1 ggl clinique	Non
	N1c	aucun	Oui
N2	N2a	2-3 ggl infracliniques (GS +)	Non
	N2b	2-3 ggl cliniques	Non
	N2c	1 ggl infracliniques (GS+) ou cliniques	Oui
N3	N3a	≥ 4 ggl infracliniques (GS+)	Non
	N3b	≥ 4 ggl cliniques	Non
	N3c	≥ 2 ggl infracliniques (GS+) ou cliniques	Oui
Classification au Stade métastatique à distance (M)			
		Localisation métastatique	Taux de LDH
Mo		Pas de métastase à distance	N/A
M1	M1a (o)	Métastase(s) cutanée(s), sous cutanée(s), musculaire(s) ou ganglionnaire(s) à distance	Normal
	M1a (1)		Élevé
	M1b (o)	Métastase(s) pulmonaire(s) +/- M1a	Normal
	M1b (1)		Élevé
	M1c (o)	Métastase(s) viscérale(s) hors SNC +/- M1a et/ou M1b	Normal
	M1c (1)		Élevé
	M1d (o)	Métastase(s) SNC +/- M1a et/ou M1b et/ou M1c	Normal
	M1d (1)		Élevé

Ggl : ganglion ; GS : ganglion sentinelle ; SNC : système nerveux central ; N/A : non applicable

Tableau 2 – Stadification mélanome (AJCC – 8^{ème} édition)

Stade	Classification T	Classification N	Classification M
0	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo
IB	T1b, T2a	No	Mo
IIA	T2b, T3a	No	Mo
IIB	T3b, T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo
IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	Mo
IIIB	To	N1b, N1c	Mo
	T1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	
	T2b, T3a	N1a-N2b	
IIIC	To	N2b, N2c, N3b, N3c	Mo
	T1a-T3a	N2c, N3a, N3b, N3c	
	T3b, T4a	N1 ou plus	
	T4b	N1a, N2c	
IIID	T4b	N3a, N3b, N3c	Mo
IV	Tout T	Tout N	M1

VII. Bibliographie

1. Hussain MRM, Baig M, Mohamoud HSA, Ulhaq Z, Hoessli DC, Khogeer GS, et al. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22(4):359-73.
2. Yeh I, von Deimling A, Bastian BC. Clonal BRAF Mutations in Melanocytic Nevi and Initiating Role of BRAF in Melanocytic Neoplasia. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(12):917-9.
3. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58.
4. Patton EE, Widlund HR, Kutok JL, Kopani KR, Amatruda JF, Murphey RD, et al. BRAF Mutations Are Sufficient to Promote Nevi Formation and Cooperate with p53 in the Genesis of Melanoma. *Curr Biol.* 2005;15(3):249-54.
5. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43.
6. Moustafa D, Blundell AR, Hawryluk EB. Congenital melanocytic nevi. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):491-7.
7. Uong A, Zon LI. Melanocytes in Development and Cancer. *J Cell Physiol.* 2010;222(1):38-41.
8. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1926-36.
9. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34(1):13-24.
10. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol.* 1 juill 2006;24(19):3172-7.
11. 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.* 2005;41(1):45-60.
12. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4757.
13. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate-to-Severe Psoriasis: An Updated Systematic Review. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2022;15(6):68-75.
14. 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.* 2005;41(14):2040-59.
15. 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 Oxf Engl 1990.* 2005;41(1):28-44.
16. Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:134-45.

17. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):83-94.
18. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-945.e4.
19. Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):43-59.
20. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-22.
21. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6ème édition. 2017. p. 687.
22. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-84.
23. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1975;182(5):572-5.
24. 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.* 2001;19(16):3622-34.
25. 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.* 2012;255(6):1165-70.
26. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;15(3):169-77.
27. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2452-9.
28. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995;181(3):193-201.
29. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer.* 2009;45(10):1807-14.
30. Weide B, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer.* 2012;107(3):422-8.
31. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.

32. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Vol 1 – Tumeurs Solides St-Maurice Fra Santé Publique Fr. 2019;372.
33. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;92:108-18.
34. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med*. 2021;384(1):72-9.
35. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
36. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-16.
37. Schwartzentruher DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2119-27.
38. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Treatment of Metastatic Melanoma Using Interleukin-2 Alone or in Conjunction with Vaccines. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14(17):5610-8.
39. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(7):2579-88.
40. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Skin Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6.
41. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
42. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008;224:166-82.
43. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC. Regulatory T cells in cancer. *Adv Cancer Res*. 2010;107:57-117.
44. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic Self-Tolerance Maintained by Cd25+ Cd4+ Regulatory T Cells Constitutively Expressing Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4. *J Exp Med*. 17 juill 2000;192(2):303-10.
45. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467-77.
46. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with

- response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(19):5064-74.
47. Poschke I, Mougiakakos D, Kiessling R. Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2011;60(8):1161-71.
 48. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26(1):677-704.
 49. Taube JM, Young GD, McMiller TL, Chen S, Salas JT, Pritchard TS, et al. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma: implications for PD-1 pathway blockade. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015;21(17):3969-76.
 50. Teillaud JL. L'immunothérapie des cancers couronnée avec l'attribution du prix Nobel de Physiologie ou Médecine à James Allison et Tasuku Honjo. *médecine/sciences.* 2019;35(4):365-6.
 51. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541-7.
 52. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in *Ctla-4*. *Science.* 1995;270(5238):985-8.
 53. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations. *Nat Med.* 2014;20(12):1410-6.
 54. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*. *Science.* 2014;345(6204):1623-7.
 55. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(1):90-2.
 56. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1378-88.
 57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2023]. YERVOY (ipilimumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983154/fr/yervoy-ipilimumab
 58. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2023]. OPDIVO (nivolumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab
 59. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2023]. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Mélanome. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3418080/fr/keytruda-pembrolizumab-melanome
 60. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2023]. OPDIVO YERVOY - mélanome 1ère ligne (nivolumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983154/fr/yervoy-ipilimumab

sante.fr/jcms/c_2770199/fr/opdivo-yervoy-melanome-1ere-ligne-nivolumab

61. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(5):587-95.
62. Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the Management of Advanced Cutaneous Malignant Melanoma. *Clin Dermatol.* 2013;31(3):290-7.
63. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51.
64. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(2):127-37.
65. Robert C, Larkin J, Ascierto PA, Long GV, Hassel JC, Schadendorf D, et al. Characterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol.* 2017;28:v428.
66. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1712-7.
67. 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.* 2010;363(8):711-23.
68. Robert C, Long GV, Larkin J, Wolchok JD, Hassel JC, Schadendorf D, et al. 1082MO 5-year characterization of complete responses in patients with advanced melanoma who received nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) or NIVO alone. *Ann Oncol.* 2020;31:S734-5.
69. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Safety and clinical activity of combined PD-1 (nivolumab) and CTLA-4 (ipilimumab) blockade in advanced melanoma patients. *N Engl J Med.* 2013;369(2):122-33.
70. Weiss SA, Kluger H. CheckMate-067: Raising the Bar for the Next Decade in Oncology. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):111-3.
71. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46.
72. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(10):e47054.
73. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85.
74. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88.

75. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
76. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464(7287):431-5.
77. Michielin O, Akkooi ACJ van, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-901.
78. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. févr 2020;126:159-77.
79. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186-97.
80. Hugo W, Shi H, Sun L, Piva M, Song C, Kong X, et al. Non-genomic and Immune Evolution of Melanoma Acquiring MAPKi Resistance. *Cell*. 2015;162(6):1271-85.
81. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol*. 2008;1(4):406-12.
82. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016;22(12):2908-18.
83. Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5487-96.
84. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*. 2006;9(6):425-34.
85. Moses K, Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol*. 2016;28(2):187-96.
86. Carnevale S, Di Ceglie I, Grieco G, Rigatelli A, Bonavita E, Jaillon S. Neutrophil diversity in inflammation and cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1180810.
87. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6:74.
88. Li Y, Meng Y, Sun H, Ye L, Zeng F, Chen X, et al. The Prognostic Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Melanoma Patients Receiving Immunotherapy. *J Immunother Hagerstown Md 1997*. 2022;45(1):43-50.
89. Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2018;11:955-65.

90. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1697-703.
91. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(5):431-7.
92. Yoshikawa Y, Imamura M, Yamauchi M, Hayes CN, Aikata H, Okamoto W, et al. Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors. *BMC Cancer*. 2022;22:1232.
93. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu WJ, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients With Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018;24(20):4960-7.
94. Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclov NCW, Modlin LA, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med*. mai 2014;20(5):548-54.
95. Hong X, Sullivan RJ, Kalinich M, Kwan TT, Giobbie-Hurder A, Pan S, et al. Molecular signatures of circulating melanoma cells for monitoring early response to immune checkpoint therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(10):2467-72.
96. Gracie L, Pan Y, Atenafu EG, Ward DG, Teng M, Pallan L, et al. Circulating tumour DNA (ctDNA) in metastatic melanoma, a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;158:191-207.
97. Ny L, Hernberg M, Nyakas M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M, et al. BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2020;59(7):833-44.
98. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):433-40.
99. Tas F, Erturk K. BRAF V600E mutation as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13270.
100. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS Mutation Status is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014-23.
101. Jaeger ZJ, Raval NS, Maverakis NKA, Chen DY, Ansstas G, Hardi A, et al. Objective response to immune checkpoint inhibitor therapy in NRAS-mutant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1090737.
102. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):1-9.
103. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41.

104. 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.
105. Erdag G, Schaefer JT, Smolkin ME, Deacon DH, Shea SM, Dengel LT, et al. Immunotype and Immunohistologic Characteristics of Tumor Infiltrating Immune Cells are Associated with Clinical Outcome in Metastatic Melanoma. *Cancer Res.* 2012;72(5):1070-80.
106. Kakavand H, Vilain RE, Wilmott JS, Burke H, Yearley JH, Thompson JF, et al. Tumor PD-L1 expression, immune cell correlates and PD-1+ lymphocytes in sentinel lymph node melanoma metastases. *Mod Pathol.* 2015;28(12):1535-44.
107. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(4):842-59.
108. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 2001;410(6832):1107-11.
109. Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Crespo G, Drozdowskyj A, Aldeguer E, Gimenez-Capitan A, et al. Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017749748.
110. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):819-29.
111. Reijers ILM, Rao D, Versluis JM, Menzies AM, Dimitriadis P, Wouters MW, et al. IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *J Exp Med.* 2023;220(5):e20221952.
112. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer.* 2010;116(7):1757-66.
113. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1608-32.
114. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10027):1540-50.
115. Cazzato G, Lettini T, Colagrande A, Trilli I, Ambrogio F, Laface C, et al. Immunohistochemical Expression of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) in Human Cutaneous Malignant Melanoma: A Narrative Review with Historical Perspectives. *Genes.* 2023;14(6):1252.
116. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *The BMJ.* 2018;362:k3529.
117. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e542-51.
118. Hogan SA, Levesque MP, Cheng PF. Melanoma Immunotherapy: Next-

Generation Biomarkers. *Front Oncol.* 2018;8:178.

119. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
120. Kim ST, Klempner SJ, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, et al. Correlating programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, mismatch repair deficiency, and outcomes across tumor types: implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(44):77415-23.
121. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96.
122. Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, Yusko E, Xu Y, Guo X, et al. Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(11):959-67.
123. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2016;165(1):35-44.
124. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019;30(1):44-56.
125. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2189-99.
126. Robert C, Gautheret D. Multi-omics prediction in melanoma immunotherapy: A new brick in the wall. *Cancer Cell.* 2022;40(1):14-6.
127. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):633-41.
128. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol.* 2010;21(2):409-14.
129. Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol.* 1987;123(8):1053-5.
130. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5):689-96.
131. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* janv 2016;152(1):45-51.
132. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-Like Depigmentation in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy and Its Association With Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):773-81.

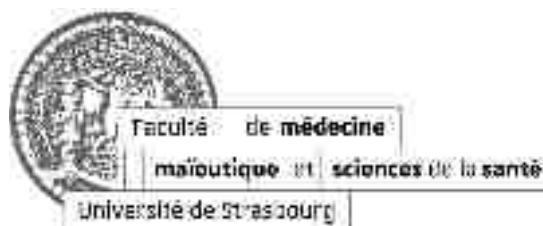
133. Dawidowska A, Jagodzinska-Mucha P, Kosela-Paterczyk H, Jaczewska S, Sobczuk P, Chelstowska M, et al. Immune-Related Thyroid Adverse Events Predict Response to PD-1 Blockade in Patients with Melanoma. *Cancers*. 2022;14(5):1248.
134. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2020;30(2):177-84.
135. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutilo EG, Ruggieri L, et al. Association of Steroids Use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2020;12(3):546.
136. Okoye IS, Xu L, Walker J, Elahi S. The glucocorticoids prednisone and dexamethasone differentially modulate T cell function in response to anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2020;69(8):1423-36.
137. Giles AJ, Hutchinson MKND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):51.
138. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):800-12.
139. Weber D, Hiergeist A, Weber M, Dettmer K, Wolff D, Hahn J, et al. Detrimental Effect of Broad-spectrum Antibiotics on Intestinal Microbiome Diversity in Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Lack of Commensal Sparing Antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019;68(8):1303-10.
140. Pires da Silva I, Lo S, Quek C, Gonzalez M, Carlino MS, Long GV, et al. Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy. *Cancer*. 2020;126(1):86-97.
141. Wang X, Ji Q, Yan X, Lian B, Si L, Chi Z, et al. The Impact of Liver Metastasis on Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Monotherapy in Advanced Melanoma: Analysis of Five Clinical Studies. *Front Oncol*. 2020;10:546604.
142. Lee JC, Mehdizadeh S, Smith J, Young A, Mufazalov IA, Mowery CT, et al. Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis. *Sci Immunol*. 2020;5(52):eaba0759.
143. Yu J, Green MD, Li S, Sun Y, Journey SN, Choi JE, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med*. 2021;27(1):152-64.
144. Loo K, Tsai KK, Mahuron K, Liu J, Pauli ML, Sandoval PM, et al. Partially exhausted tumor-infiltrating lymphocytes predict response to combination immunotherapy. *JCI Insight*. 2017;2(14):e93433, 93433.
145. Lee JC, Green MD, Huppert LA, Chow C, Pierce RH, Daud AI. The Liver-Immunity Nexus and Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022;28(1):5-12.
146. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol*. 2017;19(11):1511-21.

147. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):812-6.
148. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
149. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro-Oncol.* 2021;23(11):1961-73.
150. De Risi I, Sciacovelli AM, Guida M. Checkpoint Inhibitors Immunotherapy in Metastatic Melanoma: When to Stop Treatment? *Biomedicines.* 2022;10(10):2424.
151. Puzanov I, Ribas A, Robert C, Schachter J, Nyakas M, Daud A, et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma. *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1-9.
152. Bradley SD, Chen Z, Melendez B, Talukder A, Khalili JS, Rodriguez-Cruz T, et al. BRAFV600E Co-opts a Conserved MHC Class I Internalization Pathway to Diminish Antigen Presentation and CD8+ T-cell Recognition of Melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):602-9.
153. Mason R, Dearden HC, Nguyen B, Soon JA, Smith JL, Randhawa M, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33(2):358-65.
154. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Giannarelli D, Vanella V, Palla M, et al. Correlation between previous treatment with BRAF inhibitors and clinical response to pembrolizumab in patients with advanced melanoma. *Oncoimmunology.* 2017;6(3):e1283462.
155. Mao L, Qi Z, Zhang L, Guo J, Si L. Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions. *Front Immunol.* 2021;12:680407.
156. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):226-35.
157. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, Nohadani M, Carlisle A, Thomas JM, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. *J Pathol.* 2013;230(3):261-9.
158. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
159. Nassar KW, Tan AC. The mutational landscape of mucosal melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:139-48.
160. Tian BW, Han CL, Wang HC, Yan LJ, Ding ZN, Liu H, et al. Effect of liver metastasis on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Metastasis.* 2023;40(4):255-87.
161. Flanagan M, Solon J, Chang KH, Deady S, Moran B, Cahill R, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer – A population-based study. *Eur J Surg*

Oncol. 2018;44(11):1811-7.

162. Khoja L, Kibiro M, Metser U, Gedye C, Hogg D, Butler MO, et al. Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1186-92.
163. Chen Z, Meng L, Zhang J, Zhang X. Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor. *Front Immunol*. 2023;14:1094009.
164. Abdo J, Cornell DL, Mittal SK, Agrawal DK. Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers. *Front Oncol*. 2018;8:85.
165. He XZ, Wang QF, Han S, Wang HQ, Ye YY, Zhu ZY, et al. Cryo-ablation improves anti-tumor immunity through recovering tumor educated dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1449-58.
166. Kim DW, Haymaker C, McQuail N, Sirmans E, Spencer C, Glitza I, et al. Pilot study of intratumoral (IT) cryoablation (cryo) in combination with systemic checkpoint blockade in patients with metastatic melanoma (MM). *J Immunother Cancer*. 2015;3(Suppl 2):P137.
167. Wei F, Guo R, Yan Y, Lin R, Chen J, Lin Z. Investigation of the efficacy and safety of cryoablation and intra-arterial PD-1 inhibitor in patients with advanced disease not responding to checkpoint inhibitors: An exploratory study. *Front Immunol*. 2022;13:990224.
168. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7:306.
169. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist*. 2016;21(7):804-16.
170. Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, Scolyer RA, Lo SN, Carlino MS, et al. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):e3704-13.
171. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem J, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO Vigibase Report Analysis. *The Oncologist*. 2020;25(8):696-701.
172. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021;371(6529):602-9.
173. Usher-Smith JA, Emery J, Kassianos AP, Walter FM. Risk Prediction Models for Melanoma: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(8):1450-63.
174. Frenard C, Blanchet K, Lecerf P, Varey E, Khammari A, Dréno B. Machine learning algorithm to predict response to immunotherapy in real-life settings for patients with advanced melanoma. *Eur J Dermatol EJD*. 2023;33(2):75-80.
175. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488-95.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : COLBACH Prénom : Sixtine

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg, le 10/10/2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. Colbach", written over a dotted line.