

## COMMUNICATION

### **Mélanome — Thérapeutique par les médicaments : anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1**

MOTS-CLÉS : MÉLANOME. IMMUNOTHÉRAPIE. RÉCEPTEUR-I DE MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE. ANTICORPS

#### *Drug therapy of melanoma: anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies*

KEY-WORDS (Index medicus): MELANOMA. IMMUNOTHERAPY. PROGRAMMED CELL DEATH I RECEPTOR. ANTIBODIES

Caroline ROBERT \* et Christina MATEUS

**Caroline Robert déclare avoir une activité de consultante occasionnelle pour les laboratoires BMS et Merck et être investigateur de plusieurs essais cliniques utilisant les médicaments impliqués dans cet article.**

**Christina Mateus déclare être investigateur de plusieurs essais cliniques utilisant les médicaments impliqués dans cet article.**

#### **RÉSUMÉ**

*La prise en charge des patients atteints de mélanome métastatiques est radicalement modifiée depuis deux ans avec l'arrivée de nouveaux médicaments capables de prolonger significativement la durée de vie des patients. Deux stratégies thérapeutiques sont impliquées : les thérapies ciblées anti-BRAF pour les mélanomes porteurs d'une mutation somatique de BRAF, et l'immunothérapie, avec l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) et bientôt les anti-PD-1. Ces anticorps, en bloquant des freins physiologiques de la réponse immunitaire, induisent une réponse anti-tumorale indirecte. L'ipilimumab, qui est sur le marché depuis deux ans bénéficie à environ 20 % des*

\* Dermatologie, Institut Gustave Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant — 94805 Villejuif Cedex ; e-mail : Caroline.robert@gustaveroussy.fr

*Tirés à part : Docteur Caroline ROBERT  
Article reçu et accepté le 31 janvier 2014*

*patients au prix parfois d'effets secondaires immunologiques non négligeables. Les anticorps anti-PD-1, en cours de développement semblent plus efficaces et moins toxiques et l'association anti-CTLA-4 et anti-PD-1 donne également des résultats préliminaires encourageants. L'avenir réside probablement dans la définition de protocoles thérapeutiques combinant, de façon simultanée ou séquentielle les nouvelles armes thérapeutiques dont nous disposons.*

## SUMMARY

*Management of patients with metastatic melanoma has improved radically in recent years with the development of new drugs capable of significantly prolonging life expectancy. Two strategies have been implemented: targeted anti-BRAF therapy for BRAF-mutated melanomas, and non specific immunotherapies based on anti-CTLA-4 (ipilimumab) and, more recently, anti-PD-1 monoclonal antibodies. These antibodies, by blocking physiological brakes on immune activation, induce an indirect immune response. Ipilimumab, a drug approved in 2011 is of benefit to 20 % of patients but can also trigger significant immune-mediated toxicity. Anti-PD-1 antibodies presently in development seem to have a better therapeutic index, with higher response rates and less toxicity than ipilimumab. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1v is also giving encouraging preliminary results. In future, these new drugs will probably be used in combination, either concurrently or sequentially.*

## INTRODUCTION

Le mélanome, considéré comme un des cancers les plus réfractaires à tout traitement lorsqu'il est métastatique, apparaît aujourd'hui comme celui pour lequel les avancées thérapeutiques récentes sont les plus significatives. Jusqu'en 2011, les seuls médicaments autorisés sur le marché pour traiter les patients dans cette situation étaient la dacarbazine et la fotémustine, deux agents chimiothérapeutiques d'efficacité médiocre, qui n'ont jamais démontré de réel bénéfice en termes de prolongation de la vie.

Actuellement, deux stratégies thérapeutiques différentes et peut-être complémentaires s'avèrent plus efficaces chez ces patients. La première repose sur l'identification d'anomalies moléculaires spécifiques permettant de traiter les patients par une « thérapie ciblée », telle l'inhibition de la protéine BRAF chez les patients dont le mélanome présente une mutation de cette protéine. Le traitement anti-BRAF fut la première thérapie ciblée développée dans ce contexte. Aujourd'hui, on sait que l'association d'un anti-BRAF à un inhibiteur des protéines MEK, en aval de BRAF, augmente significativement l'efficacité et la durée des réponses cliniques, et il est très probable que l'association anti-BRAF + anti-MEK supplantera très bientôt les monothérapies anti-BRAF chez les patients atteints de mélanome métastatique avec

mutation de BRAF. Les thérapies ciblées sont traitées en détail dans l'article du Dr Favre.

La deuxième stratégie est une démarche d'immunothérapie, reposant sur l'activation du système immunitaire, qui induit la destruction des cellules tumorales. L'anticorps anti-CTLA-4, ipilimumab (BMS), immunothérapie non spécifique, levant un frein physiologique du système immunitaire, a une autorisation de mise sur le marché depuis 2011. C'est une stratégie différente de celle sur laquelle repose l'immunothérapie spécifique, par transfert adoptif de lymphocytes activés ou par vaccination, développée dans l'article du Pr Dréno, dans ce même volume.

Nous traiterons ici des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1.

## **ANTICORPS ANTI-CTLA-4**

### **Mécanismes d'action et efficacité**

Le premier traitement ayant démontré un bénéfice en terme de survie chez les patients atteints de mélanome métastatique est l'**ipilimumab (Yervoy®, BMS)**. Il s'agit d'un, anticorps monoclonal humain de type IgG1, dirigé contre le récepteur CTLA-4 lymphocytaire. CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte associated antigen-4) a pour fonction normale d'inactiver les lymphocytes après la présentation de leur antigène spécifique par les cellules présentatrices d'antigènes (Figure 1) pour moduler la réponse immunitaire. L'inhibition de ce récepteur conduit donc à une activation non-spécifique du système immunitaire par blocage d'un frein physiologique. Les études de phase I/II ont utilisé des doses de traitement variant de 0,1 mg/kg à 20 mg/kg [1]. Les doses de 3 et 10 mg/kg ont été retenues comme doses thérapeutiques. Des résultats prometteurs furent initialement obtenus par la combinaison de l'ipilimumab et d'une vaccination peptidique [2, 3] et conduisirent à l'initiation en 2004 d'une phase III à trois bras portant sur 674 patients avec une randomisation 2/1/1 comparant l'association ipilimumab à la dose de 3 mg/kg + peptides gp100 vs ipilimumab + placebo vs vaccination peptidique seule chez des patients atteints de mélanome métastatique préalablement traités [4]. Cette étude dont les résultats furent publiés en 2010, 6 ans après son initiation fut la première à démontrer un bénéfice d'un traitement sur la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique. L'ipilimumab, sans et avec vaccin peptidique diminuait de 34 % et de 32 % respectivement le risque de décès par rapport au vaccin seul. La survie médiane des patients était autour de 10 mois avec l'ipilimumab avec et sans vaccin vs 6,4 mois pour le vaccin seul. Ces résultats ont permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'ipilimumab. Une étude de phase II avait comparé trois doses : 0,3 mg/kg ; 3 mg/kg et 10 mg/kg [5]. Les réponses étaient dose-dépendantes, retrouvées à 0 %, 4,2 % et 11,1 % respectivement. La toxicité était également dose-dépendante mais restait acceptable même à 10 mg/kg. Cette dose de 10 mg/kg fut donc utilisée pour un autre essai de phase III comparant l'association

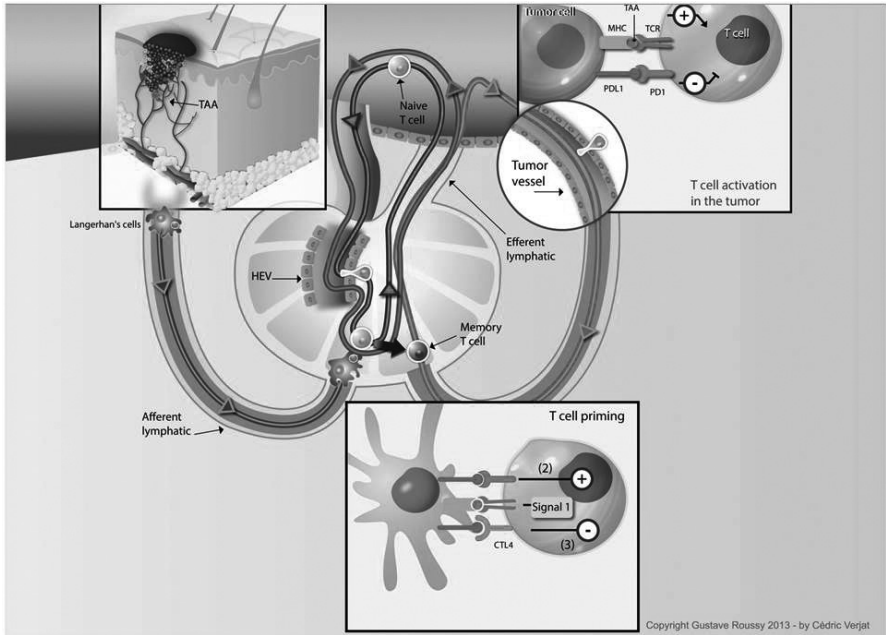


FIG. 1. — Les antigènes dérivés du mélanome primitif sont apportés par les cellules présentatrices d'antigènes dans le ganglion de drainage et présentés aux lymphocytes naïfs qui circulent entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires. Quand un lymphocyte naïf rencontre son antigène, la présentation initiale a lieu dans la zone T-dépendante du ganglion, et le lymphocyte est activé, il sécrète des cytokines et acquiert une mémoire de l'antigène lui permettant ensuite de le reconnaître lors d'une rencontre ultérieure. CTLA-4 apparaît à la surface du lymphocyte 24 à 48H après cette présentation initiale et, en se fixant à B7-1 et B7-2 exprimés sur la cellule présentatrice d'antigène, induit une désactivation lymphocytaire.

Quand le lymphocyte « mémoire » retrouve son antigène dans une métastase ganglionnaire, son activation est inhibée par l'engagement de PD-1 (exprimé par le lymphocyte) avec PD-L1 (sur la cellule tumorale ou stromale). L'expression de PD-1 et de PD-L1 varient selon les types de tumeurs et sont sous le contrôle de cytokines inflammatoires.

En bloquant CTLA-4, on active de façon non-spécifique et diffuse le système immunitaire, en agissant de façon prédominante au niveau du « priming » lymphocytaire. En bloquant PD-1, on agit aussi en périphérie, en activant des lymphocytes qui sont déjà dans les zones tumorales.

Cela explique probablement les réponses plus rapides, fréquentes et spécifiques des anticorps anti-PD-1 par rapport au blocage de CTLA-4.

d'ipilimumab et de dacarbazine à la dacarbazine seule. Cet essai fut également positif en ce qui concerne l'effet sur la survie globale et retrouvait le même type de réponse que dans le premier essai avec environ 10 % de plus de patients en vie parmi ceux dont le traitement comportait l'ipilimumab par rapport au groupe contrôle (dacarbazine seule) : après 3 ans : 21 % de patients étaient en vie dans le bras ipi + dacarbazine versus 12 % dans le bras contrôle [6]. Cependant, la toxicité hépatique était plus fréquente chez les patients recevant cette combinaison thérapeutique et on pense aujourd'hui que la dacarbazine n'a pas de réelle valeur thérapeutique ajoutée. Au terme de ces essais de phase III, qui ont tous les deux montré un avantage de survie en faveur de l'ipilimumab, on peut conclure que :

- l'ipilimumab semble aussi efficace seul qu'en association avec un peptide vaccinal ou avec la dacarbazine ;
- les bénéfices surviennent le plus souvent tardivement, quatre mois, ou plus, après l'initiation du traitement ;
- les réponses objectives sont peu fréquentes, autour de 10 à 12 % mais elles sont souvent durables et se traduisent par une prolongation de survie globale et avec le recul dont nous disposons actuellement, nous savons que les courbes de survie se stabilisent au long cours avec un plateau qui se maintient entre 3 et 10 ans.

### Les effets secondaires

Comme on pouvait s'y attendre étant donné le mécanisme d'action de cet anticorps, les effets secondaires sont différents de ceux des chimiothérapies cytotoxiques classiques. Ils sont d'ordre immunologique et les principales cibles sont la peau, le tube digestif, le foie et l'axe hypothalamo-hypophysaire [1, 7-9].

**La peau** est souvent concernée, mais les manifestations cutanées sont fréquemment de grade modéré et ne mettent le plus souvent pas en jeu le pronostic vital, ni même la poursuite du traitement. Un prurit est décrit chez 20 à 26,5 % des patients, et une éruption chez 17 à 68 % des patients. Cette éruption est grade 3 dans 1 à 6 % des cas. Il s'agit d'éruptions maculo-papuleuses diffuses, se développant le plus souvent 1 à 2 semaines suivant le début du traitement et s'atténuant en quelques semaines. Un traitement symptomatique par dermocorticoïdes et anti-histaminiques oraux est souvent suffisant [10]. Des vitiligos ou des lésions vitiligoïdes en regard de métastases en régression ont été rapportées, ce qui bien sûr évoque une réponse immunologique dirigée contre les mélanocytes.

**L'atteinte colique** se manifestant par une diarrhée et parfois une colite avérée, est observée chez 25 à 50 % des patients. Chez 5 à 20 % d'entre eux, la diarrhée peut être de grade 3 à 4 [7]. Des complications graves à type de perforations coliques ont été déplorées dans moins d'1 % des cas, avec quelques rares cas de décès liés au traitement et d'indications à des colectomies en urgence. Ces atteintes portent plutôt sur le colon descendant. Trois types d'atteintes histologiques ont été décrits : un infiltrat fait de neutrophiles (46 % des cas), de lymphocytes (15 % des cas) et mixte

(38 % des cas) [7]. Des protocoles de prise en charge de ces colites ont été mis en place et en ont considérablement amélioré leur prise en charge. Les diarrhées de grade 1 (jusqu'à 2 selles diarrhéiques par jour) sont traitées de façon symptomatique par lopéramide et rééquilibration hydroélectrolytique. Pour les atteintes plus sévères, de grade 2 (jusqu'à 5 selles par jour) ou persistantes, après avoir éliminé une infection, notamment à *Clostridium difficile*, un traitement corticoïde par voie orale est préconisé (1 mg/kg de prednisone). Une coloscopie prudente pourra être réalisée pour évaluer la sévérité de la colite. Les doses de corticoïdes sont ensuite lentement diminuées en cas de contrôle symptomatique et le traitement par ipilimumab pourra être poursuivi. Pour les atteintes de grade 3 ou 4, de fortes doses de corticoïdes par voie intra-veineuse sont prescrites et un traitement par anti-TNF-alpha, infliximab peut éventuellement être nécessaire en cas de colite sévère et corticorésistante [11]. Si la colite a été sévère (grade 3 et 4), le traitement par ipilimumab ne sera pas reconduit. Un traitement préventif par budésonide s'est révélé inefficace et à ce jour aucun biomarqueur prédictif de cette toxicité digestive n'a pu être mis en évidence [12].

**Des hépatites** d'allure auto-immunes ont été observées dans 3 à 9 % des cas [3-5, 13]. Après avoir éliminé la responsabilité d'une atteinte métastatique hépatique ou d'une atteinte virale ou médicamenteuse, on utilise un algorithme de prise en charge reposant sur la corticothérapie systémique voire pour les cas résistants sur le mycophenolate mofetil (Cellcept®).

**Des atteintes endocriniennes**, notamment des hypophysites ont été rapportées chez 1 à 8 % des patients [4, 6]. Il faut toujours se méfier d'une évolution métastatique cérébrale, mais ne pas oublier de surveiller les taux hormonaux et ne pas rapidement mettre une asthénie sur le compte du cancer sans vérifier l'axe corticotrope et les hormones thyroïdiennes. Des dosages hormonaux T3, T4, TSH, cortisolémie, ACTH, prolactinémie, ainsi que la testostéronémie chez l'homme et le dosage de FSH chez la femme doivent être effectués avant d'instaurer le traitement. Le diagnostic est posé sur les déficits hormonaux et parfois aussi sur l'élargissement de l'hypophyse bien visible à l'IRM. Le traitement repose sur la substitution hormonale, qui est le plus souvent définitive, car cette atteinte, à l'inverse des colites et des hépatites, est en règle générale, irréversible.

Plus rarement, des pancréatites (1 à 3 %), des atteintes oculaires à type d'uvéïte (moins de 2 %), des complications neurologiques à type de neuropathies sensitives ou motrices (1 %), ont été rapportées. Quelques rares cas isolés de myasthénie, de syndromes de type polyradiculonévrites, d'encéphalopathies, des glomérulopathies, des thrombopénies auto-immunes ont été publiés également [9].

La prise en charge de toutes ces toxicités repose donc essentiellement sur la corticothérapie à forte dose. Il semble que la prise de corticoïdes n'ait pas de retentissement sur la réponse tumorale y compris à long terme [14].

### **Des profils de réponse particuliers conduisant à l'établissement de nouveaux critères d'évaluation**

Les profils de réponses observés avec l'ipilimumab sont tout à fait distincts de ceux auxquels on est habitué avec les chimiothérapies classiques. Les réponses cliniques sont observées dans des délais plus longs que ce qui se produit au cours de traitement classiques, le plus souvent après les 3 ou 4 premiers mois de traitement. Au cours des essais de phase III, les courbes de survies ne se séparent pas avant le quatrième mois de traitement. Chez certains patients, on observe même une progression initiale de la taille des métastases, voire l'apparition de nouvelles métastases au cours des trois premiers mois de traitement. Dans certains cas, on a pu documenter que ces progressions initiales étaient en fait liées à une infiltration lymphocytaire péri- et intratumorale, donnant donc un faux aspect de progression tumorale. Ces pseudo-progressions peuvent dans certains cas donner lieu à un arrêt prématuré du traitement. Dans ce contexte, de nouveaux critères d'évaluation de l'ipilimumab ont proposé, appelés « immune-related reponse criteria » (critères de réponse en, rapport avec l'immunité) qui autorisent la poursuite du traitement même en cas de progression tumorale tant que cette progression n'a pas été confirmée par un nouveau scanner dans un délai de 6 à 8 semaines [15]. En utilisant ces nouveaux critères, 10 % des patients environ, qui auraient été considérés comme en progression, sont en fait des répondeurs tardifs à l'immunothérapie. Sur le plan mécanistique, ces réponses retardées s'expliquent par le fait qu'il s'agit d'une immunothérapie, exerçant sur la tumeur un effet indirect ayant nécessité au préalable une activation du système immunitaire qui va ensuite s'attaquer aux cellules tumorales.

### **Absence de critère prédictif d'efficacité et incertitudes concernant le schéma optimal d'administration**

Le schéma d'administration optimal de l'ipilimumab reste à définir. Les études de pharmacocinétique ont montré une demi-vie relativement longue de 12,5 jours, avec des concentrations sériques thérapeutiques persistantes pendant 3 à 4 semaines après une injection de 3mg/kg. L'essai de phase II qui a comparé trois doses : 0,3, 3 ou 10 mg/kg était plutôt en faveur de la dose la plus élevée [5] mais l'essai de phase III utilisant 3mg/kg était positif et a conduit à une AMM avec cette dose en deuxième ligne de traitement [4]. Le deuxième essai de phase III positif également a utilisé 10mg/kg en association avec la dacarbazine, en première ligne thérapeutique [6]. Dans le premier essai, des réinductions par un nouveau cycle de 4 injections séparées de 3 semaines étaient effectuées aux patients ayant re-progressé après un bénéfice initial du traitement. Dans le deuxième essai, on proposait des injections de maintenance tant que les patients bénéficiaient du traitement en leur injectant une dose de 10 mg/kg tous les trois mois. Au total, on ne sait pas à l'heure actuelle quelles doses sont optimales ni quelle modalité de traitement d'entretien on doit privilégier. Nous manquons cruellement de biomarqueurs prédictifs ou précoces d'efficacité car il ne faut pas oublier que les réponses même si elles sont intéressantes car

prolongées, sont rares et ne concernent que 20 % des patients environ. La recherche de paramètres biologiques permettant une sélection préalable au traitement ou même accessible précocement après le début du traitement serait donc extrêmement utile. L'augmentation du nombre absolu de lymphocytes et même d'éosinophiles après quelques semaines de traitement semble être associée à une meilleure survie mais ces paramètres ne sont pas utilisables en pratique courante [16].

## **Perspectives**

Des études en situation adjuvante ont débuté alors que les résultats des études de phase III n'étaient pas encore connus. Ainsi, une étude coordonnée par l'EORTC (EORTC-18071), a pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'ipilimumab vs placebo chez les patients atteints de mélanome stade III après évidement ganglionnaire. Les résultats de cette étude devraient être connus prochainement.

Au total, l'ipilimumab a un bénéfice indéniable chez environ 20 % des patients et ce bénéfice est stable au cours du temps, avec un recul qui approche maintenant 10 ans chez les premiers patients traités. Les profils de réponses et les toxicités sont différents et liés au mécanisme d'action du médicament. Il nous manque encore les marqueurs biologiques permettant d'optimiser les schémas thérapeutiques et de sélectionner les patients répondeurs et ceux qui risquent de développer des effets secondaires graves.

## **ANTICORPS ANTI-PD-1**

### **Mécanisme d'action et résultats cliniques**

Une autre immunothérapie non spécifique, reposant sur le blocage de PD-1 (Programmed cell death-1) ou de son principal ligand, PD-L1 est encore plus prometteuse que l'anticorps anti-CTLA-4. Les deux anticorps anti PD-1 les plus avancés dans leur développement sont le nivolumab (BMS) et MK-3475 (Merck).

Le récepteur PD-1 interagit avec ses ligands PDL-1 / PD L2 dans les organes lymphoïdes mais surtout extra-lymphoïdes, et notamment dans les lésions cancéreuses. Son expression est sous le contrôle de plusieurs cytokines inflammatoires, comme l'interféron-gamma par exemple. PD-1 est exprimé sur les lymphocytes qui sont en train de « s'épuiser » (« T cell exhaustion ») et de perdre leur activité cytotoxique. Environ 40 % des mélanomes expriment PD-L1. En inhibant l'engagement de PD-1 avec ses ligands, on induit une réactivation des lymphocytes présents dans les tumeurs et une lyse tumorale chez les patients répondeurs (Figure 1).

Nous disposons pour ces deux anticorps, des résultats de phases I avec plus de 100 patients dans chaque étude, extrêmement très prometteurs, qui ont permis



d'initier rapidement les phases de développement ultérieures. Les phases 3 « pivots » ont inclus plusieurs centaines de patients en moins de 6 mois. Le nivolumab a été utilisé en monothérapie à doses croissantes et la dose retenue pour le développement en phase 3 est 3 mg/kg toutes les 2 semaines [17]. Les taux de réponse sont encourageants autour de 40 % pour cette dose de 3 mg/kg avec des réponses durables chez la plupart des patients, la durée médiane de réponse étant de 24 mois. Un essai de phase III compare le nivolumab à la dacarbazine chez les patients n'ayant pas encore été traités pour leur mélanome métastatique (BMS936558 ; NCT01721772).

Le pembrolizumab (MK3475) est un anticorps humanisé qui donne également des résultats cliniques extrêmement prometteurs [18]. À la dose de 10mg/kg toutes les 2 semaines, le taux de réponses objectives est de 34 % et des réponses complètes sont observées chez 14 % des patients. Dans plus de 80 % des cas, les réponses sont prolongées et la durée médiane de réponse n'est pas encore atteinte après un suivi moyen de 18 mois. Un an après le début du traitement, plus de 80 % des patients sont encore en vie. Une phase 3 à trois bras compare actuellement les deux doses : 10 mg toutes les 2 ou 3 semaines versus l'ipilimumab (MK3475006 ; NCT01866319).

### **Les anticorps anti-PD-1 ; toxicité**

Les effets secondaires sévères (grade 3 ou 4) des anticorps anti-PD-1 sont beaucoup moins fréquents qu'avec l'ipilimumab, et surviennent chez environ 4 % des patients. Les effets secondaires les plus fréquents sont des éruptions cutanées, des vitiligos, des atteintes endocriniennes, surtout thyroïdiennes, une fatigue chronique chez les patients traités depuis longtemps. Les atteintes coliques et les hépatites sont rares. Quelques cas de pneumopathies immuno-allergiques graves ont été rapportées, mais semblent plus fréquentes chez les patients traités pour cancer du poumons et non pour mélanome [17, 18]. Le traitement des effets secondaires sévères repose sur l'administration de corticoïdes, comme pour l'ipilimumab, et sur la supplémentation hormonale chez les patients ayant une atteinte endocrinienne.

### **Combinaison anti-CTLA-4 et anti-PD-1**

Dernièrement, des résultats très préliminaires de la thérapie par combinaison entre ipilimumab et nivolumab semblent également être bénéfiques aux patients, avec des réponses rapides et intenses, chez environ 40 % d'entre eux [19].

En revanche, la tolérance de cette association semble assez mauvaise avec des effets secondaires de grade 3 chez plus de 50 % des patients. Un essai de phase III évalue actuellement l'effet du nivolumab vs l'ipilimumab, vs la combinaison des deux chez les patients naïfs de tout traitement antérieur (BMS 067 ; NCT01844505).

### Anticorps anti-PD-L1

Le ligand PD-L1 du récepteur lymphocytaire PD-1 est aussi une intéressante cible thérapeutique et un anticorps dirigé contre ce récepteur est aussi en cours d'évaluation : MPDL3280A (Genentech). Les premiers résultats, portant sur 44 patients atteints de mélanome montrent des réponses chez 29 % d'entre eux. La tolérance de cet anticorps semble acceptable [20].

### CONCLUSION

Le traitement des patients souffrant de mélanome métastatique est en pleine révolution. L'ipilimumab est la première immunothérapie capable d'allonger significativement la durée de vie des patients. Aujourd'hui, les anticorps anti-PD-1 sont encore beaucoup plus prometteurs avec une efficacité clinique supérieure et une moindre toxicité. Ces anticorps sont en développement accéléré et auront sans nul doute une autorisation de mise sur le marché très prochainement.

Les combinaisons de thérapies ciblées et d'immunothérapie sont, bien sûr, des perspectives thérapeutiques prioritaires et sont actuellement évaluées dans le cadre de plusieurs essais précoces.

Même si ses progrès sont immenses, le mélanome métastatique reste une maladie grave et le plus souvent mortelle. Nos efforts de recherche doivent donc être poursuivis pour continuer d'améliorer la prise en charge de ces patients et pour pouvoir un jour parler de guérison.

### RÉFÉRENCES

- [1] ROBERT C., MATEUS C. — [Anti-CTLA-4 monoclonal antibody: a major step in the treatment of metastatic melanoma]. *Médecine Sci. MS. oct. 2011, 27(10)*, 850-8.
- [2] ATTIA P., PHAN G.Q., MAKER A.V., ROBINSON M.R., QUEZADO M.M., YANG J.C., et al. — Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 sept 2005, *23(25)*, 6043-53.
- [3] PHAN G.Q., YANG J.C., SHERRY R.M., HWU P., TOPALIAN S.L., SCHWARTZENTRUBER D.J., et al. — Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 8 juill 2003, *100(14)*, 8372-7.
- [4] HODI F.S., O'DAY S.J., McDERMOTT D.F., WEBER R.W., SOSMAN J.A., HAANEN J.B., et al. — Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 19 août 2010, *363(8)*, 711-23.

- [5] WOLCHOK J.D., NEYNS B., LINETTE G., NEGRIER S., LUTZKY J., THOMAS L., et al. — Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.*, févr 2010, 11(2), 155-64.
- [6] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, O'DAY S, M D JW, GARBE C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 30 juin 2011, 364(26), 2517-26.
- [7] BECK K.E., BLANSFIELD J.A., TRAN K.Q., FELDMAN A.L., HUGHES M.S., ROYAL R.E., et al. — Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20 mai 2006, 24(15), 2283-9.
- [8] HOOS A., IBRAHIM R., KORMAN A., ABDALLAH K., BERMAN D., SHAHABI V., et al. — Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol.*, 2010, 37(5), 533-46.
- [9] VOSKENS C.J., GOLDINGER S.M., LOQUAI C., ROBERT C., KAEHLER K.C., BERKING C., et al. — The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS One.* 2013, 8(1), e53745.
- [10] MINKIS K., GARDEN B.C., WU S., PULITZER M.P., LACOUTURE M.E. — The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 69(3), e121-8.
- [11] MINOR D.R., CHIN K., KASHANI-SABET M. — Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2009, 24(3), 321-5.
- [12] WEBER J., THOMPSON J.A., HAMID O., MINOR D., AMIN A., RON I., et al. — A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2009, 15(17), 5591-8.
- [13] WOLCHOK J.D., HODI F.S., WEBER J.S., ALLISON J.P., URBA W.J., ROBERT C., et al. — Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2013, 1291, 1-13.
- [14] HARMANKAYA K., ERASIM C., KOELBLINGER C., IBRAHIM R., HOOS A., PEHAMBERGER H., et al. — Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, [En ligne]. 1 juill 2010 [cité 23 mars 2011], Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20593249>
- [15] HOOS A., EGGERMONT A.M.M., JANETZKI S., HODI F.S., IBRAHIM R., ANDERSON A., et al. — Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102(18), 1388-97.
- [16] 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. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO.*, 2013, 24(6), 1697-703.
- [17] TOPALIAN S.L., HODI F.S., BRAHMER J.R., GETTINGER S.N., SMITH D.C., McDERMOTT D.F., et al. — Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(26), 2443-54.
- [18] HAMID O., ROBERT C., DAUD A., HODI F.S., HWU W.-J., KEFFORD R., et al. — Safety and Tumor Responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(2), 134-44.

- [19] WOLCHOK J.D., KLUGER H., CALLAHAN M.K., POSTOW M.A., RIZVI N.A., LESOKHIN A.M., et al. — Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(2), 122-33.
- [20] BRAHMER J.R., DRAKE C.G., WOLLNER I., POWDERLY J.D., PICUS J., SHARFMAN W.H., et al. — Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2010, 28(19), 3167-75.