



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Kamel Deramchia

le 21 Septembre 2020

**Revue systématique de la littérature et méta-analyse
sur l'efficacité et la sécurité des immunothérapies
dans le traitement des mélanomes métastatiques de la
personne âgée**

Examineurs de la thèse :

Président et Directeur: Mme. le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Juges:

M. le Professeur Paolo DI-PATRIZIO (co-directeur)

Mme. le Professeur Laure JOLY

M. le Docteur en Médecine Philippe GAL

Mme. le Docteur en Sciences Gisèle CLOFENT-SANCHEZ



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN
Vice-doyenne Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT -

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

Mme le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service du département d'allergologie et de dermatologie au CHRU de Nancy, Présidente de jury et directrice de thèse.

Vous me faites l'honneur de présider et de diriger cette thèse.

Vous qui m'avez manifesté votre confiance, c'est avec un profond respect que je vous exprime mes remerciements pour toute l'aide que vous m'avez apporté.

Échanger avec vous allie toujours l'enchantement à l'enrichissement personnel.

Pour votre bienveillance, soyez assurée de ma sincère gratitude.

M. le Professeur Paolo DI-PATRIZIO

Professeur des universités-Médecin généraliste, directeur du département de Médecine générale et co-directeur de thèse.

Vous me faites l'honneur de codiriger cette thèse et je vous en remercie vivement.

Vous avez été à mon écoute et avez su me guider et m'encourager durant cette étape cruciale.

Ainsi, c'est un honneur pour moi de vous seconder dans votre mission d'enseignement en tant que futur chef de clinique en médecine générale au sein de l'université de Lorraine.

Veuillez croire, monsieur le Professeur en ma sincère gratitude.

Mme. le Professeur Laure JOLY

***Professeur des universités, praticien hospitalier, Vice-doyenne de l'université de
Lorraine et membre du jury de thèse***

*Vous me faites l'honneur de participer à cette thèse en tant que membre
du jury et je vous en remercie vivement. Soyez assurée de ma sincère
gratitude.*

M. le Docteur Philippe GAL

***Chef de service du département de Psycho-gériatrie à l'hôpital Le KEM de Thionville
et membre du jury.***

Vous me faites l'honneur de participer à cette thèse en tant que membre du jury et je vous en remercie vivement. J'ai pu évoluer à vos côtés pendant mon stage d'internat de médecine et nos échanges ont toujours été très riches et conviviaux. Merci à vous de m'avoir accordé votre confiance.

Mme le Docteur Gisèle CLOFENT - SANCHEZ

Docteur en sciences, directeur de Recherche CNRS UMR5234 et membre du Jury de thèse.

Vous me faites l'honneur de participer à cette thèse en tant que membre du jury et je vous en remercie vivement. J'ai pu dans le passé travailler à vos côtés au sein de l'UMR5536 CNRS à Bordeaux dans le domaine des anticorps recombinants. Vous m'aviez initié à la technique novatrice du phage-display qui permet de créer des anticorps recombinants. Nous avons partagé des moments de doute mais aussi de joie lorsque nos recherches ont abouti à plusieurs articles scientifiques publiés dans des revues d'envergure internationales. Merci pour tous vos bons conseils.

Famille et belle famille

Merci à vous de m'avoir soutenu après tant d'années d'étude et de sacrifice. Vous m'avez fait confiance depuis le début et avez été là à chaque moment. La vie est faite d'une multitude d'étape, pas toujours faciles à franchir. Vous avez été là pour moi jusqu'à ce jour, à moi d'être là pour vous dans l'avenir. Encore merci à tous.

A mon épouse à qui ce travail est entièrement dédié...

Amis

Je remercie tous mes amis qui ont été de près ou de loin toujours présents à mes côtés durant toutes ces années. Je pense particulièrement à toi Abdoulaye Cisse Gane, futur brillant cardiologue avec qui j'ai passé tant de temps à réviser à la bibliothèque universitaire, à toi Sofiane Rouabhi futur et brillant gériatre mais aussi à toi Benoit Seigle, urgentiste chevronné sans qui cette thèse n'aurait pas existé.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation,

Un grand merci à tous ces héros du quotidien qui dédient leur vie à améliorer celle des autres. En plus de vos emplois du temps chargés, vous avez activement participé à ma formation et à parfaire mes connaissances. Je vous en serais éternellement reconnaissant. Je ne pourrais pas tous vous nommer mais je pense particulièrement au Dr. BADET Christelle, au Dr. ATTARI Habaissd, au Dr. Back Daniel, au Dr. AUBERTIN Jean-François, au Dr. LEMARIE Philippe, au Dr. BAPTISTE Aurélie, au Dr. TABOURING Patrick, au Dr. BOLLENDORFF Claude et à tous les autres qui m'ont fait confiance.

Enfin, je souhaite remercier le Dr. Bodak Philippe que j'ai eu la chance de rencontrer. Cher Dr. Bodak, j'ai pu croiser votre chemin et bénéficier de votre enseignement de la médecine générale. Votre amour du travail ainsi que votre dévouement font de vous un exemple à suivre. Malheureusement, une pathologie incurable est venue bouleverser votre vie... Ne doutez pas de mon soutien inconditionnel.

SERMENT d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	18
II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	19
1. Définition du mélanome	19
2. Épidémiologie	19
3. Diagnostic du mélanome	20
4. Facteurs de risque	21
a) Environnement	21
b) Facteur de risque intrinsèque	22
5. Facteur pronostic	23
6. Rôle de l'immunité et des cellules T dans le traitement du mélanome	24
7. Les nouveaux traitements du mélanome	28
a) L'immunothérapie	28
b) Les thérapies ciblées	30
8. Les effets secondaires de l'immunothérapie et des thérapies ciblées	32
a) Immunothérapie	32
i. Les anti CTLA-4	33
ii. Les anti PD-1	34
b) Effets secondaires des thérapies combinées	34
c) Thérapie ciblée	35
9. Particularité de la personne âgée	35
a) L'immunité anti-tumorale de la personne âgée	37
b) L'immunothérapie chez la personne âgée	38
III. ETUDE	40
1. But de l'étude	40
2. Article	41
IV. CONCLUSION GÉNÉRALE	60
V. BIBLIOGRAPHIE	61

INTRODUCTION

L'avènement des immunothérapies au sein de l'arsenal thérapeutique anticancéreux, rendu possible par les récentes innovations biomédicales, a permis de franchir un cap important dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies qui étaient jusqu'à peu incurables. Le mélanome au stade métastatique en est un exemple frappant. Alors que le pronostic de ce dernier était sombre, une lueur d'espoir a vu le jour avec le développement de cette technologie. Bien que les résultats des études cliniques publiées au cours des 10 dernières années sont très en faveur de leur usage dans le mélanome métastatique, leur utilisation sur certaines franges de la population, notamment sur les personnes âgées reste à mieux définir.

En effet, l'utilisation de ces traitements chez la personne âgée représente un enjeu important en santé publique puisqu'elles sont de loin les plus concernées par cette maladie. En effet, le vieillissement des processus cellulaires et notamment de l'immunité acquise ainsi que le vieillissement des processus de division cellulaire avec l'accumulation de tares génétiques sur les gènes oncogènes a un impact sur l'action des immunothérapies par rapport au sujet jeune. Tous ces points seront abordés et documentés en tenant compte des dernières publications en la matière.

Le but de ce manuscrit sera tout d'abord de faire l'état des lieux de ces thérapies novatrices puis de développer leur effet sur la frange de la population la plus âgée. Ainsi, après quelques notions élémentaires sur le mélanome, nous analyserons toutes les études portant sur le mélanome avancé du sujet âgé et l'usage des immunothérapies puis analyserons le profil de sécurité et d'efficacité qui en découle. Enfin, nous réaliserons une revue systématique de la littérature portant sur la sécurité et l'efficacité des immunothérapies chez la personne âgée atteinte de mélanome au stade métastatique.

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition du Mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes. Bien que certains mélanomes naissent des nævus pigmentaires (grain de beauté), la plupart d'entre eux se développent *de novo*, sur une peau à priori saine.

La forme la plus fréquente du mélanome est appelée *forme à extension superficielle*. C'est une forme qui s'étend d'abord en surface avant d'avoir un potentiel de croissance en profondeur. Les anglophones le désignent par l'acronyme SSM pour *Superficial Spreading Melanoma*. D'autres mélanomes sont moins fréquents comme le *mélanome acrolentiginieux* touchant les extrémités ou le *mélanome de Dubreuilh* (*Lentigo Melanoma*). Ces derniers s'étendent longtemps en surface avant de devenir invasifs. Le *mélanome nodulaire* est une autre sorte de mélanome de croissance rapide mais de diagnostic plutôt tardif. Il peut se présenter comme un nodule de couleur brune qui prend du volume. Il reste extrêmement dangereux du fait de son potentiel de croissance en profondeur.

Toutes les formes de mélanome peuvent survenir chez la personne âgée. Cependant, on constate que les mélanomes à croissance lente sont plus fréquents dans cette frange de la population. De plus, le diagnostic demeure très tardif du fait de l'absence d'auto-examen de la peau ou de dépistage organisé **(1)**. Le mélanome du sujet âgé présente des caractéristiques épidémiologiques, pronostiques et immunologiques particulières que nous aborderons tour à tour le long de ce manuscrit.

2. Épidémiologie

De grandes différences d'incidences sont observées en fonction des zones géographiques. En effet, l'Australie et la Nouvelle Zélande où l'exposition aux ultra-violets (UV) des personnes au phototype clair (I ou II selon la classification de Fitzpatrick) reste élevée, présente le plus fort taux de mélanome soit 60 cas pour 100000 habitants/an, tout âge confondu. En Europe occidentale et aux États-Unis, le taux se situe entre 20 et 30 cas pour 100000 habitants/an. En Afrique et en Asie du sud-est, ces taux chutent à 1 cas pour 100000 habitants/an **(2)**. Globalement, les taux d'incidence sont liés au phototype des personnes et de leur exposition aux rayonnements UV. Malheureusement, ces taux continuent d'augmenter malgré les campagnes de prévention mise en place en France, en

Europe et ailleurs dans le monde. Ceci reste d'ailleurs vrai chez la personne âgée où l'incidence est encore plus élevée. Selon le SEER (*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results*), qui représente la plus grosse banque de données épidémiologiques au monde, le mélanome touche 101,7 personnes pour 100000 habitants de plus de 65 ans/an et plus de 114,7 pour les plus de 75 ans aux États-Unis (**Figure 1**) (3). Toujours d'après le SEER, la mortalité liée au mélanome est plus élevée après 65 ans avec un paroxysme situé entre 75 et 84 ans (**Figure 1**) (3).

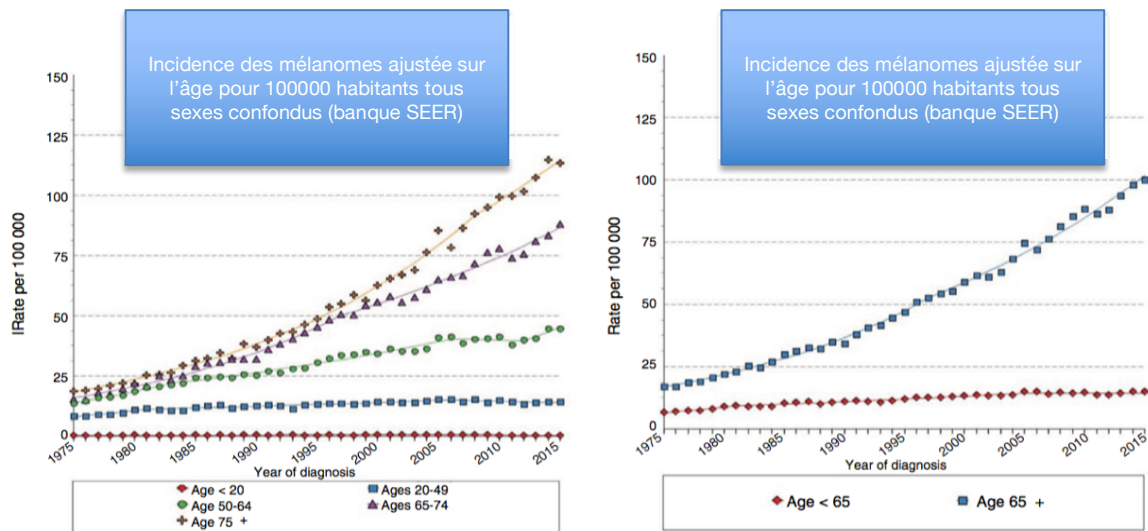


Figure 1. Incidence du mélanome pour 100000 habitants aux États-Unis en fonction de l'âge. Le graphique de gauche détaille les courbes d'incidence du mélanome de tous les âges alors que le graphique de droite compare l'incidence avant et après 65 ans (3).

3. Diagnostic du mélanome

La suspicion du mélanome doit tout d'abord être clinique, parfois aidée d'un dermatoscope, mais doit toujours être affirmée par l'histologie.

On utilise souvent la règle ABCDE qui permet de différencier un nævus pigmentaire d'un mélanome. Cette règle se définit comme suit :

- A** : Asymétrie
- B** : Bords irréguliers
- C** : Couleur inhomogène
- D** : Diamètre supérieur à 5 – 6mm
- E** : Évolution ou Évolutivité

Quel que soit l'âge du patient, le meilleur critère reste l'Évolutivité car un mélanome change assez rapidement au court du temps. C'est ce critère qui incite souvent les patients à consulter leur médecin.

Histologiquement, la peau saine présente plusieurs couches. L'épiderme (0,1mm), dépourvu de vaisseaux sanguin ou lymphatique, est séparé du derme par la membrane basale (**Figure 2**). Le mélanome *in situ*, c'est à dire présent uniquement dans l'épiderme sans franchissement de la membrane basale, ne métastase pas. Par contre, dès lors que le mélanome franchit la membrane basale, il peut rencontrer des vaisseaux et par conséquent accroître les chances de se disséminer.

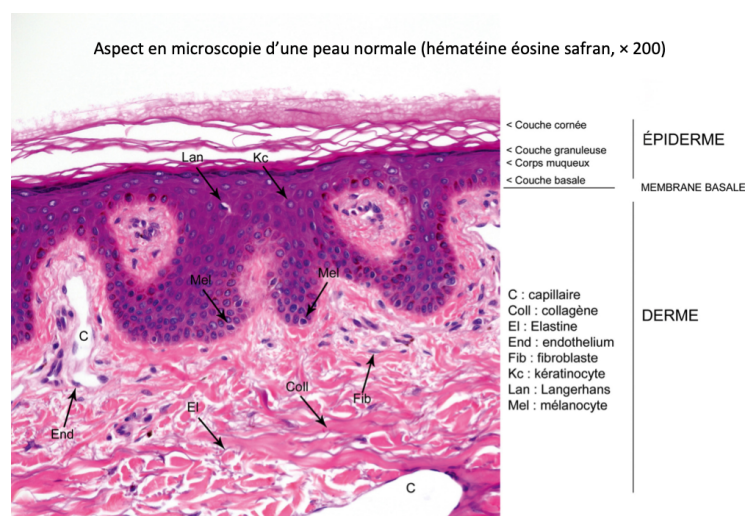


Figure 2. Photographie en microscopie optique au grossissement x200 d'une coupe au sein d'une peau saine. Coloration à l'HES : Hematoxyline Eosine et Safran. Les légendes sont présentes sur la figure (4).

4. Facteur de risque

a) Environnement

Lorsqu'on bronze au soleil, nous recevons sur notre peau des longueurs d'onde dans le spectre de l'UV. Parmi ces rayonnements, on trouve les UV-B. Ils sont en grande majorité responsables des « coups de soleil ou érythèmes solaires » par la stimulation des kératinocytes pour leur transformation en kératinocytes apoptotiques qu'on appelle *Sun Burns Cells* (SBC). La formation des SBC est un mécanisme de protection permettant l'élimination des cellules présentant un risque de transformation maligne.

Les UV-A sont moins énergétiques mais peuvent traverser les vitres. Ils ne donnent pas de brûlure solaire mais peuvent être responsables, tout comme les UV-B, de mutations de l'ADN. Quant aux UV-C, ils sont stoppés par la couche d'ozone stratosphérique.

Les longueurs d'ondes A et B sont donc des agents oncogènes capables d'entraîner des mutations génétiques et donc des cancers.

Aujourd'hui, on sait que les érythèmes solaires, surtout survenus dans l'enfance (avant l'âge de 15 ans), peuvent favoriser l'apparition de mélanome beaucoup plus tard dans la vie **(5)**. Heureusement, il existe des systèmes de réparation des mutations génétiques générées par les UV. Dans certain cas, les mutations se produisent dans les gènes oncogènes entraînant une défaillance de réparation de l'ADN amenant à une dérégulation du cycle cellulaire et donc à une prolifération accrue des cellules qui deviennent cancéreuses. Parallèlement, au cours du processus de vieillissement, les cellules cumulent de multiples divisions mitotiques alléguant un risque plus important de développer des anomalies génétiques. On comprend bien que si les systèmes de réparation sont défaillants du fait de mutations oncogéniques acquises, les anomalies de réplication de l'ADN d'une cellule sénescence entraînent inexorablement sa transformation en cellule tumorale.

b) Facteur de risque intrinsèque

Des cas familiaux de mélanomes existent et représentent entre 8 et 10% des cas totaux. Ils se définissent par la présence de 2 cas au sein de la même famille, surtout s'ils sont liés au premier degré. Quarante pourcents de ces cas familiaux sont porteurs d'une mutation au sein d'un gène appelé *Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 2A* (*cdkn2a*), codant pour 2 suppresseurs de tumeurs que sont p16^{INK4A} et p14^{ARF} **(2)**. Dans les conditions physiologiques normales, la transcription du gène *cdkn2a* est rendue possible par l'activation de la cascade de transduction intracellulaire des MAP Kinases **(Figure 3)**. Ainsi, suite à la liaison des facteurs de croissances sur un récepteur de surface cellulaire *Receptor Tyrosine Kinase* (RTK), une série de phosphorylation se produit. Parmi ces protéines phosphorylées figure la protéine BRAF. Dans environ 50% des mélanomes, le gène codant pour la protéine BRAF est muté amenant à la substitution d'un acide glutamique en valine en position 600 (V600E) **(6)**. La protéine substituée BRAF^{V600E} entraîne alors une activation forcée de la voie de signalisation des MAP Kinases et ainsi participe à une prolifération cellulaire accrue.

Des dizaines d'autres mutations sont décrites dans la littérature comme celle de NRAS^{Q61L/R} ou la délétion PTEN^{del} ayant pour effet la dérégulation de la même cascade de transduction intracellulaire (2). Comme on le verra plus tard dans ce manuscrit, une des récentes voies thérapeutiques pour le traitement du mélanome est celle de l'inhibition la protéine BRAF^{V600E} lorsque celle-ci est retrouvée mutée.

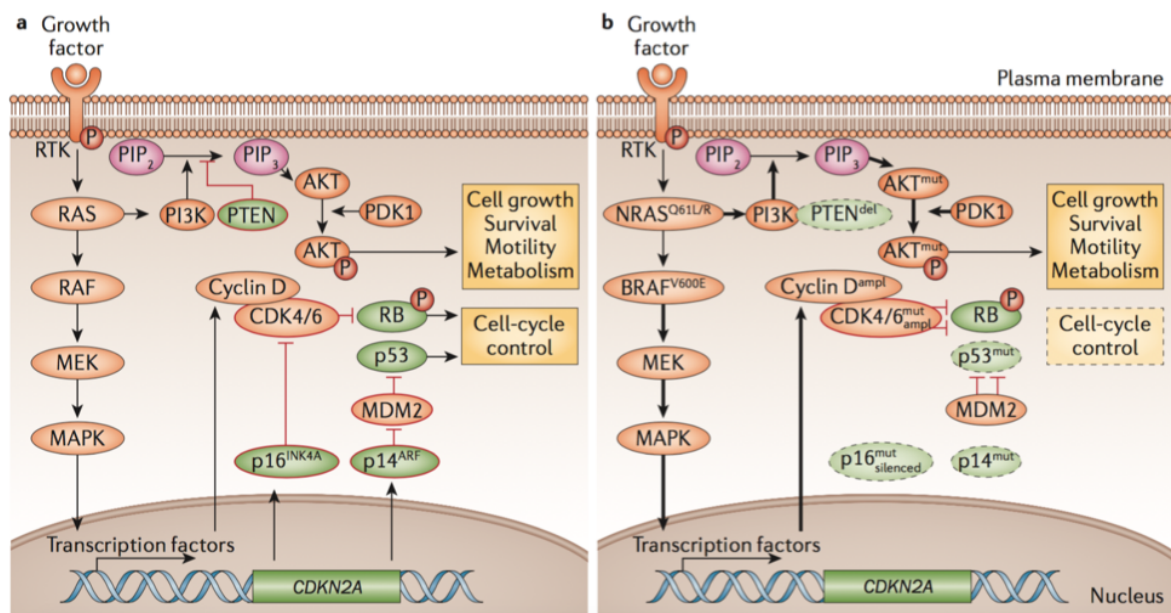


Figure 3. Voies de signalisation intracellulaire dans le mélanome. La figure (a) représente la voie de signalisation dans les conditions physiologiques. Les voies MAPK et PI3K sont activées par la liaison ligand-récepteur RTK à la surface cellulaire amenant à la transcription du gène *cdkn2a*. Ce gène code pour 2 suppresseurs de tumeur, les p16^{INK4A} et p14^{ARF} dont les rôles sont essentiellement portés sur la régulation du cycle cellulaire via la protéine Rétinoblastome (RB) et p53. Dans 50% des mélanomes (b), la mutation BRAF^{V600E} entraîne un renforcement de l'activation de la voie MAPK (flèche en gras) qui aura pour effet l'activation constitutive de la cellule tumorale. D'autres mutations sont notées également sur cette figure. RB et p53 sont des protéines oncogènes impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (2).

5. Facteur pronostic :

Lorsqu'on suspecte un mélanome à la clinique, on l'excise en vue d'un examen histopathologique. L'exérèse initiale doit être complète ; des marges de sécurité bien codifiées seront réalisées secondairement. L'analyse devra détailler l'indice de Breslow ou l'épaisseur maximale du mélanome. Cet indice est un facteur histopronostique capital et pourra déterminer avec d'autres éléments, le type de traitement à initier. On comprend bien que plus la tumeur est épaisse, plus importantes seront les chances de récides et de métastases.

Dans la majorité des cas, la membrane basale n'est pas franchie et le mélanome reste en position *in situ*. Une simple surveillance et des consignes de prévention sont données aux patients. Malheureusement, dans 20% des cas, le mélanome (d'autant plus qu'il est épais) se dissémine par voie hématogène entraînant un risque de récurrence locale, régionale ou à distance. Chez les personnes âgées, les mélanomes sont plus fréquents sur la tête et le cou et sont plus épais, plus ulcérés et présentent un index mitotique plus élevé que chez le sujet jeune **(3)**. Balch et al, dans une étude multicentrique comprenant un peu plus de 7000 patients, a montré que l'âge, à lui seul, représentait un facteur péjoratif chez les patients présentant un mélanome de stade I à III **(7)**. Une autre étude multicentrique comptant 4785 patients, a montré que l'âge et le sexe masculin étaient associés à un pronostic défavorable, indépendamment des autres critères étudiés **(8)**.

6. Rôle de l'immunité et des cellules T dans le traitement du mélanome :

Tout est parti d'observations faites sur certaines atteintes cutanées bénignes telles que le nævus de Sutton. Dans ce cas, on observe un halo achromique autour d'un nævus pigmentaire (**Figure 4**). En Histologie, le halo achromique correspond à un infiltrat immunologique riche en lymphocytes T cytotoxiques ayant pour effet une destruction des mélanocytes et la disparition du nævus central en quelques mois. Ainsi, les lymphocytes sont capables de détruire une formation mélanocytaire. Bien entendu, cette découverte a engendré toute une série de travaux scientifiques afin de comprendre quel mécanisme était impliqué dans ce processus de destruction tumoral. En 1999, une revue de la littérature publiée dans le très fameux *New England Journal of Medicine* a synthétisé le rôle du système immunitaire et notamment des lymphocytes T dans la surveillance des atteintes inflammatoires cutanées **(9)**. Ces données ont ensuite été translatées dans le domaine de la cancérologie.



Figure 4. Photographie représentant un nævus de Sutton (Halo nævus). On observe un halo achromique régulier autour d'un nævus existant. Le nævus central se dépigmente et perd en taille jusqu'à sa disparition totale. Photographie extraite depuis le site internet Twitter (10).

On sait de nos jours que des cellules T naïves circulent tout au long du système lymphatique et veineux, et peuvent rencontrer dans les ganglions lymphatiques (notamment dans le ganglion sentinelle), une cellule présentatrice d'antigène (CPA) qui a été au préalable en contact avec un mélanome. La CPA arbore à sa surface un antigène de la cellule tumorale via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II qui pourra être reconnu par le récepteur T (*T cell receptor*, TCR) du lymphocyte T naïf. La reconnaissance entre le TCR et son ligand entraîne une série de cascade de transduction intracellulaire amenant l'expression de gène de maturation des lymphocytes T et leur transformation en cellule T mémoire. Après environ 48h d'activation, la cellule T activée exprime à sa surface un récepteur, le *cytotoxic T-lymphocyte antigen* (CTLA)-4 dont le ligand n'est que le *cluster differentiation* (CD)80/86 exprimé par la CPA. Le CTLA-4 a pour effet de supprimer l'activation du lymphocyte T. La cellule T maturée ou mémoire pourra alors circuler dans les vaisseaux lymphatiques à la recherche de cellules tumorales métastasées (**Figure 5**). L'une des thérapeutiques récemment développées dans le domaine de la cancérologie est l'utilisation d'agents bloqueurs du récepteur CTLA-4 afin d'amplifier le signal d'activation du lymphocyte T cytotoxique.

Une fois le lymphocyte T mémoire relargué dans la circulation lymphatique, celui-ci peut à son tour reconnaître des cellules tumorales disséminées toujours via le CMH de classe II exprimé sur la cellule tumorale. Cette interaction entraîne un effet cytotoxique avec la destruction des cellules tumorales. Malheureusement, les cellules tumorales peuvent présenter à leur surface un antigène appelé *Programmed death-ligand* (PDL)-1 pouvant

être reconnu par son ligand PD-1 exprimé à la surface de la cellule T. Une fois le récepteur PD-1 activé, il s'en suit toute une série de cascade de transduction intracellulaire amenant l'expression de gène supprimant l'effet cytotoxique de la cellule T (**Figure 5**). Une autre mesure thérapeutique développée récemment est celle d'inhiber la suppression d'activation de la cellule cytotoxique en bloquant le récepteur PD-1.

Comme on le verra dans le chapitre suivant, les inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1 sont appelés les « inhibiteurs de *check-point* » (**11**). La personne âgée présente un vieillissement du système immunitaire et de surcroît, les mécanismes d'inhibition des systèmes d'activation de l'immunité cytotoxique pourraient être altérés et se comporter différemment que chez le sujet jeune. Cet élément sera détaillé plus loin dans ce manuscrit.

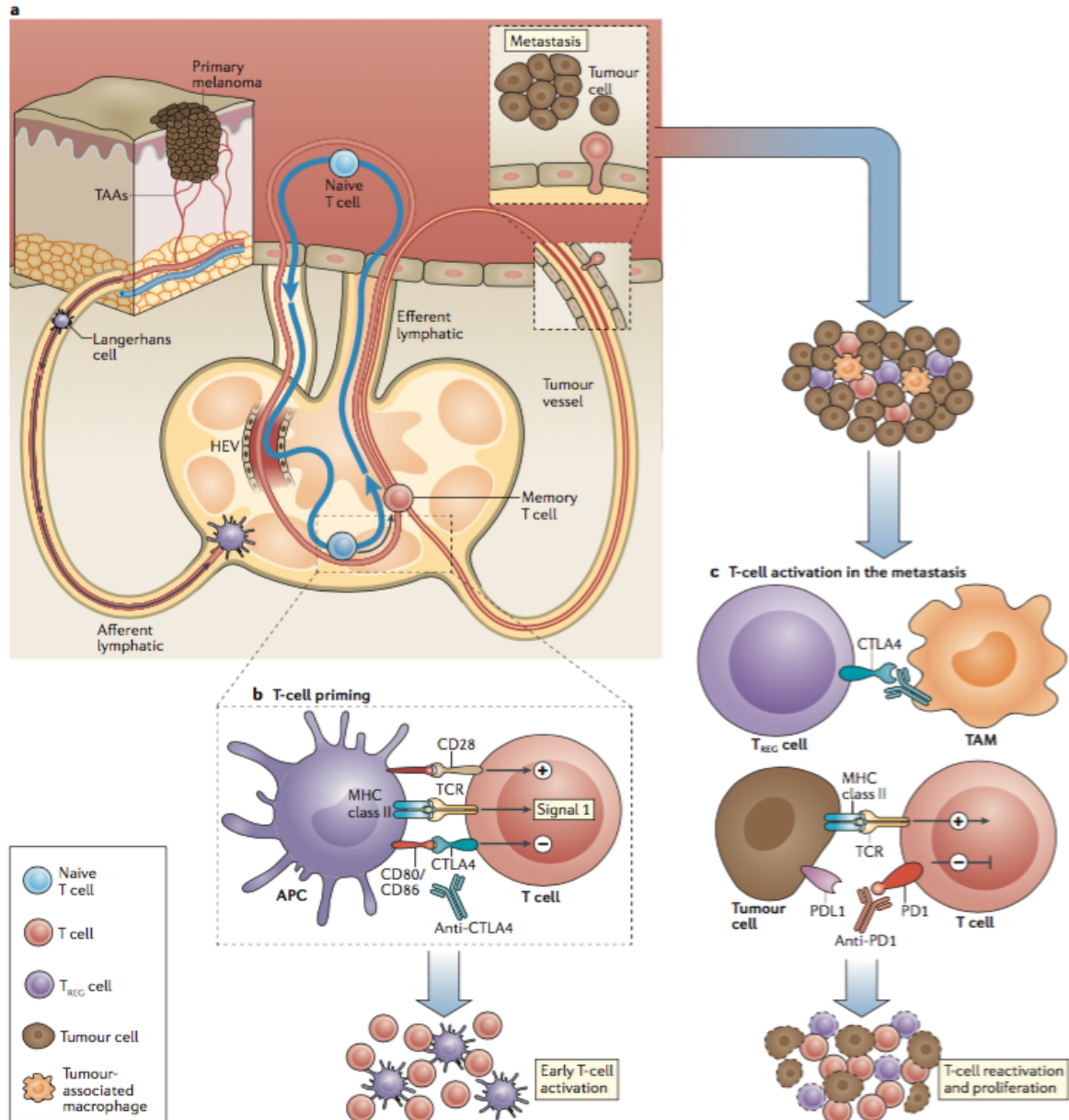


Figure 5. Contrôle de l'activation des cellules T dans le mélanome et inhibiteurs de *check-point*. La figure (a) explique le cycle du lymphocyte T et son activation par les cellules de Langerhans (CPA). L'amorçage de la cellule T naïve se fait entre la circulation lymphatique, veineuse et les ganglions lymphatiques. (b) Les CPA arborent à leur surface des antigènes tumoraux issus d'un mélanome en formation et se dirigent vers la chaîne de drainage ganglionnaire afférent où ils rencontrent les cellules T naïves. L'interaction de ces 2 protagonistes est rendue possible par la liaison des TCR avec le CMH de classe II présentant l'antigène tumoral en concomitance avec les signaux de co-stimulation CD28. Après 48h d'activation environ, Le CTLA-4 est exprimé à la surface de la cellule T activée tout en entrainant l'arrêt de son activation par la CPA. (c) Au sein des métastases, l'activation des cellules T activées est réduite par l'expression des récepteur PD-1 à leur surface. Les inhibiteurs de CTLA-4 et PD-1 participent à lever l'inhibition des signaux d'inactivation des cellules T préalablement activées et ainsi renforcer l'immunité anti-tumorale (11).

7. Les nouveaux traitements du mélanome

a. L'immunothérapie

Dans les conditions physiologiques, les signaux de stimulation et de répression du système immunitaire sont coordonnés et optimisés pour la reconnaissance des antigènes arborés sur toutes les cellules de l'organisme **(12)**. Les cellules cancéreuses présentent des modifications génétiques et épigénétiques qui les différencient des cellules saines du soi. Ces modifications auront pour effet d'induire l'immunité médiée par les cellules T **(13)**. Néanmoins, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper aux systèmes de reconnaissance et de destruction du système immunitaire en activant des mécanismes d'inhibition des signaux de transduction intracellulaire. Ces signaux appelés « point de contrôle immunitaire » ou *immune check-point* en anglais, sont actuellement le théâtre d'une recherche fondamentale et appliquée importante **(14)**. En effet, leur inhibition fait partie de ces nouvelles approches pour le traitement des mélanomes métastasés ainsi que d'autres tumeurs dont nous n'aborderons pas le sujet dans ce manuscrit **(11)**.

Le récepteur du CTLA-4 a été le premier récepteur *check-point* à être ciblé pour l'usage clinique **(15)(16)**. Deux anticorps monoclonaux humanisés ont alors été développés et testés chez des patients présentant des mélanomes métastatiques **(17)(18)**. Les premiers résultats aux tests ont montré des taux de réponse similaires pour les 2 anticorps, bien que, dans 2 essais cliniques randomisés **(17)(19)**, seul le traitement par **ipilimumab** a pu montrer un avantage significatif sur la survie des patients. Par conséquent, seul l'ipilimumab a été mis sur le marché par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement du mélanome métastatique en Mars 2011 et par les instances Européennes quelques mois plus tard **(11)**. De nos jours, aussi bien l'**ipilimumab** que le **tremelimumab** sont en cours d'investigation pour le traitement du mélanome et d'autres cancers métastatiques.

Le récepteur PD-1 est une autre cible thérapeutique faisant partie de la famille des *check-points*. Le développement d'anticorps dirigés contre cette protéine de surface cellulaire a également révolutionné le traitement des mélanomes au stade métastatique. Un premier anticorps humain, le **nivolumab**, puis un second humanisé, le **pembrolizumab**, ont été développés pour bloquer le récepteur PD-1. Le pembrolizumab a été testé dans plusieurs

essais cliniques appelés *KEYNOTE*. En 2015, les résultats de la phase I de l'essai clinique *KEYNOTE-001* ont été présentés au congrès annuel *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) à Chicago aux États-Unis. Les chercheurs ont démontré que 34% de la cohorte des quelques 655 patients testés avaient eu une réponse objective au pembrolizumab et que 6% d'entre eux avaient présenté une rémission complète de leur cancer **(20)**. Ainsi, l'approbation de mise sur le marché par l'*European Medicines Agency* (EMA) du pembrolizumab a été accordée en juillet 2015 suivie quelques mois plus tard par celle de la FDA **(11)**. Dans l'étude randomisée de l'essai clinique *KEYNOTE-006*, le pembrolizumab a montré une nette supériorité par rapport à l'ipilimumab en termes de taux de réponse, en survie sans progression (*progression-free survival* ou FPS) et du taux de survie global (*overall survival* ou OS) **(21)**. Concernant le nivolumab, les chercheurs montraient une amélioration significative de ce traitement en termes de survie (sans progression et globale) comparé aux chimiothérapies (dacarbazine) dans une étude de cohorte en phase III **(22)**.

Les récepteurs CTLA-4 et PD-1 peuvent tous les deux réguler l'activation des cellules T par des mécanismes distincts. Par conséquent, les anticorps qui régulent négativement chacun de ces récepteurs modulent la cellule T à différents niveaux. Ainsi, le double blocage de CTLA-4 et de PD-1 semble être synergique et très prometteur comme approche thérapeutique. Cette stratégie a d'ailleurs été testée dans plusieurs essais cliniques de patients atteints de mélanomes métastatiques. Wolchok et al. ont montré dans une étude de phase I réalisée sur une cohorte de 53 patients, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, qu'il y avait en combinant l'ipilimumab et le nivolumab, un taux de réponse de 50%. Cette réponse semble être permanente après 2 ans de traitement **(23)**. D'autres études sont en cours pour confirmer ces résultats au-delà de 5 ans de traitement. Dans une autre étude en double aveugle randomisée de phase II, le binôme (ipilimumab et nivolumab) a été testé contre l'ipilimumab associé à un placebo toujours chez des patients atteints d'un mélanome métastatique. Comme attendu, le taux de survie était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu les 2 traitements par rapport à ceux ayant reçu l'ipilimumab et placebo (61% versus 11% ; $P < 0.001$). De plus, une réponse complète a été observée chez 22% des patients lorsqu'ils étaient traités avec les

2 inhibiteurs de *check-point* (24). Plus tard, l'étude de phase III (*CheckMate* 069) a montré un taux de réponse de 55% chez les patients testés pour le binôme ipilimumab et nivolumab. La médiane de survie sans progression était de 11,5 mois pour cette association contre 2,9 et 6,9 mois chez les patients traités par ipilimumab ou nivolumab plus placebo respectivement (25). La **figure 6** représente une synthèse des taux de survie globale chez les patients présentant un mélanome au stade métastatique et traités par inhibiteurs de *check-point* et thérapie ciblée (26).

b. Les Thérapies ciblées

Comme abordé quelques paragraphes plus haut, la mutation BRAF^{V600E} est présente dans environ 50% des mélanomes. C'est dans ce contexte qu'ont été développés 2 molécules inhibant cette forme mutée, le **vemurafenib** et le **dabrafenib**.

Dès 2011, le vemurafenib a été testé dans plusieurs études de phase I, II et III. En moyenne, les patients atteints de mélanomes au stade métastatique répondaient de 50% à 80% au traitement par vemurafenib lorsqu'ils présentaient une mutation BRAF^{V600E} (27)(28). Les données de l'essai clinique de phase III BRIM-3 montraient une réponse globale de 48% chez les patients traités par vemurafenib versus 5% chez ceux traités par chimiothérapie dacarbazine (27). Bien que certains patients aient répondu de façon efficace et définitive à ce traitement, la moyenne des durées de réponse était de 6,7 mois, soit un chiffre s'échelonnant de 8 à 18 mois (29). De même, la survie globale à 6 mois était significativement augmentée à 84% pour ce même traitement comparé à celle de la chimiothérapie (64%) (29).

Un an plus tard, c'était au tour du dabrafenib d'être testé. Une étude de phase I, réalisée par le laboratoire GSK, a montré que 60% (18 des 30 patients présentant une mutation BRAF) répondaient avec plus de 20% de régression du volume tumoral selon les critères RECIST chez les patients ayant un mélanome au stade métastatique (30). Confirmant ce résultat ; l'étude de phase II *BREAK-2* montrait que 45 des 76 patients traités (soit 59%) objectivaient une réponse significative au traitement (59, 95% intervalle de confiance (IC), 48,2 à 70,3) dont 5 patients (7%) présentant une réponse complète (31). De plus, l'étude de phase III *BREAK-3* a comparé le dabrafenib versus le traitement par chimiothérapie dacarbazine sur 250 patients présentant des mélanomes métastatiques.

Tout comme les 2 précédentes études, le taux de réponse était de 52% pour le dabrafenib (52, 95% IC 45-59) et de 17% pour le traitement par chimiothérapie (17, 95% IC 9-29). Seulement 3 % des patients ont présenté une réponse complète au dabrafenib. La médiane des survies sans progression (durée pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas) était de 5,1 mois pour le dabrafenib contre 2,7 mois pour la dacarbazine, avec un Hazard Ratio (HR) de 0,30 (95% IC 0,18-0,51 ; $p < 0,0001$) **(32)**.

Ainsi, à l'aide de toutes ces données statistiques significatives, les thérapies ciblées anti *BRAF* muté ont été approuvées par la FDA américaine en 2011 pour le vemurafenib et en 2013 pour le dabrafenib puis quelques mois plus tard en Europe.

D'autres inhibiteurs des MAP kinases ont été développés. Parmi eux on trouve le tramétinib qui bloque la protéine MEK. Ce dernier a montré qu'il pouvait améliorer la survie sans progression ainsi que la survie globale dans une étude de phase III (essai METRIC) en comparaison avec la dacarbazine ou le paclitaxel chez les patients présentant un mélanome au stade métastatique avec une mutation *BRAF* **(33)**.

Comme on le verra plus bas, ce traitement présente une moins bonne efficacité comparée aux inhibiteurs de *BRAF* mais surtout des effets secondaires plus invalidants. Ce traitement reste néanmoins intéressant lorsque la tumeur échappe aux inhibiteurs de *BRAF* par amplification de la protéine MEK ou lorsque la tumeur ne présente pas de mutation *BRAF*. Des études de phase III (COMBI-d, COMBI-v et coBRIM) ont été menées dans le but de comparer une association des inhibiteurs de MEK avec celle des inhibiteurs de *BRAF* versus des inhibiteurs de *BRAF* seuls. Ces 3 études ont montré une nette supériorité de cette association **(34)(35)(36) (Figure 6)**.

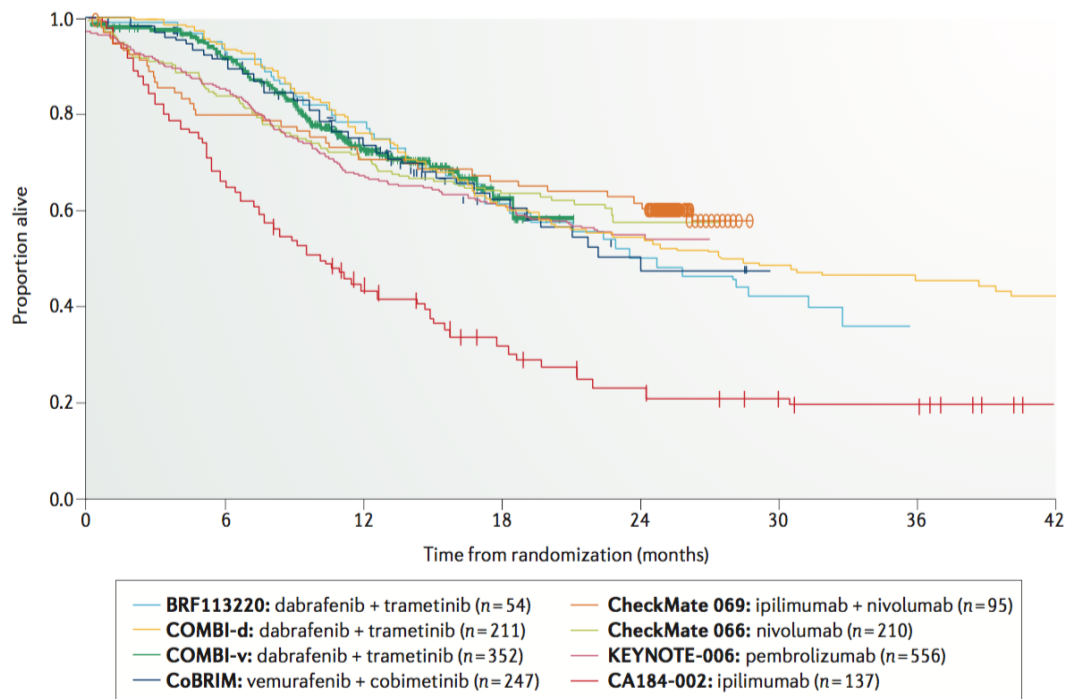


Figure 6. Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) au cours des différents essais cliniques chez les patients atteints de mélanomes au stade métastatique. Chaque essai clinique est représenté par un code couleur différent. Le «n» représente le nombre de patients traité (26).

8. Les effets secondaires de l'immunothérapie et des thérapies ciblées

Alors que les immunothérapies et les thérapies ciblées paraissent être l'avenir du traitement du mélanome métastatique, ces traitements ont des effets secondaires qui peuvent être source de complications notamment chez la personne âgée dont les mécanismes de défense immunitaire sont modifiés. L'identification et la prise en charge de ces effets secondaires chez cette catégorie de patient sont cruciaux afin de maintenir une efficacité et une sécurité optimale de ces traitements.

a. Immunothérapie

Grace aux différents essais cliniques, les effets secondaires de ces thérapies ont pu être identifiés et étudiés sur une population de patients de tout âge confondu. Cependant, il y a très peu de publications étudiant l'effet de ces thérapies novatrices sur les personnes âgées et leur impact sur la sécurité de leur utilisation. Or, on sait que cette frange de la population est plus fragile et est de surcroit plus vulnérable au développement des mélanomes. Ainsi, le paragraphe suivant traitera des effets secondaires qui ont été décrits sur les populations de tout âge issue des essais cliniques réalisés à l'aide des inhibiteurs

de *check-point*. Des corrélations avec les personnes âgées seront mentionnées lorsque celles-ci seront décrites par la littérature.

i. Anti-CTLA-4

Comme précisé plus haut, ces thérapies agissent en freinant l'inhibition de la cellule T lorsqu'elle est stimulée pour la reconnaissance de l'antigène tumoral. Freiner une inhibition revient à activer la cellule T et donc à « hyperstimuler » le système immunitaire. Ainsi, les effets secondaires observés chez les patients traités avec les anti-CTLA-4 sont fortement liés au dysfonctionnement immunitaire induit. Les effets secondaires sont observés chez plus de la moitié des patients traités par ipilimumab à des doses modérées (4 cycles de 3mg/kg toutes les 3 semaines). Ces effets secondaires paraissent être dose-dépendant **(17)**. On constate des manifestations cutanées dans 45% des cas, des atteintes digestives dans 30% des cas, suivies dans 8% des cas par des troubles endocriniens. Les autres symptômes sont plus rares mais quelques fois plus grave comme des chocs toxiques ou le syndrome Steven Johnson. Des décès ont également été rapportés par infarctus du myocarde ou d'autres atteintes viscérales aiguës **(11)**.

Les manifestations du tractus gastro-intestinal se présentent quelque fois par des douleurs abdominales sévères et souvent par des diarrhées hydriques qui signent quasiment toujours l'entérocolite immuno-induite **(37)**. Quelques cas de perforations coliques ont été rapportées chez des patients ayant reçu de l'ipilimumab **(38)**. Il n'y a pas de recommandation claire sur le traitement de ces manifestations mais l'utilisation de corticostéroïdes à forte dose apparaît comme efficace chez la plupart de ces patients. L'infliximab est de 2^e recours chez les patients corticorésistants.

Les manifestations cutanées quant à elles sont plus fréquentes et se manifestent par des exanthèmes, des prurits ou l'apparition d'un vitiligo **(17)(39)**. Les analyses histologiques montrent la présence d'infiltrats péri-vasculaires de cellules lymphocytaires et éosinophiles dans le derme et l'épiderme, ces cellules entourent également des cellules apoptotiques de type mélanocytaire **(39)**.

L'atteinte endocrinologique concerne principalement la glande pituitaire. Les symptômes comportent une grande fatigue, des céphalées, des troubles visuels et de la mémoire. Le principal diagnostic différentiel dans ce cas, sont les métastases cérébrales qu'il faudra rechercher et éliminer devant tout symptôme central. D'autres atteintes endocriniennes

peuvent également se voir comme des troubles thyroïdiens ou des gonades mais qui sont plus rares **(11)**. A notre connaissance, il n'y pas d'étude sur la tolérance de ces traitements chez la personne âgée. Un seul abstract mais n'ayant pas engendré de publication a pu être identifié et sera discuté un peu plus loin dans ce manuscrit.

ii. Anti-PD-1

Tout comme les anti-CTLA-4, les effets secondaires liés aux anti PD-1 sont en relation avec leur effet immuno-inducteur. Il est donc tout à fait logique de retrouver le même type d'effet secondaire que ceux décrit pour les anti-CTLA-4. Globalement, tous les effets secondaires décrits sont de moins forte intensité par rapport aux anti CTLA-4 conférant à ce traitement une meilleure tolérance clinique. Ainsi, le pembrolizumab entraîne des effets secondaires moins sévères que l'ipilimumab mais plus nombreux que le nivolumab (80% versus 70% respectivement). Les symptômes les plus fréquents sont une fatigue dans 24% des cas, des exanthèmes dans 12% des cas, des diarrhées et prurit dans 10% des cas **(40)**.

Les essais cliniques *CheckMate-037* et *067* concluent que le nivolumab et le pembrolizumab ont des profils de tolérances quasi similaires et induisent moins d'effets secondaires que l'ipilimumab **(25)(41)**. Seules quelques publications ont étudié le profil de tolérance de ces thérapeutiques chez la personne âgée. Ces études seront présentées un peu plus loin.

b. Effets secondaires des thérapies combinées

Comme mentionné plus haut, l'association de l'ipilimumab et du nivolumab paraît être prometteuse en termes de taux de réponse tumorale et de stabilité de cette réponse dans le temps (voir supra). Cependant, les auteurs ont montré aussi que les effets secondaires de ces combinaisons pouvaient se potentialiser **(23)**. Ainsi des doses maximales d'association ont été définies afin de ne pas être délétère. Les symptômes décrits étaient quant à eux semblables à leur utilisation séparée mais avec des intensités plus sévères **(23)**. Néanmoins, il n'y a pas eu de décès décrit avec ces associations alors que des décès (bien que rares) avaient été rapporté à l'usage de ces traitements en monothérapie **(23)(25)**. A notre connaissance, il n'y a pas eu non plus d'étude réalisée sur la population

à risque de patients âgés. Les doses maximales d'association sont définies sur un panel de patients présentant des mélanomes métastatiques de tout âge.

c. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées agissent au sein de la cellule tumorale en réduisant son activité de réplication effrénée. Néanmoins, comme tout traitement, leur utilisation s'associe à l'apparition d'effets secondaires quelques fois sévères qui entraînent la réduction des doses voire (dans 38% des cas) l'arrêt complet du traitement **(11)**. Qu'il s'agisse du vemurafenib ou du dabrafenib, leur utilisation doit se faire avec prudence. En effet, dans un essai clinique de phase I, le dabrafenib a entraîné l'apparition de céphalées, de nausées et vomissements, d'une grande fatigue mais aussi de manifestations cutanées telles que l'apparition de carcinomes épidermoïdes **(11)**. L'étude de phase II *BREAK-2* a rapporté l'apparition d'effets secondaires minimes avec 33% d'arthralgie, 27% d'hyperkératose et 24% de syndrome fébrile mais aussi d'effets secondaires plus importants avec l'apparition dans 10% des cas de carcinomes épidermoïdes **(31)**. L'étude de phase III *BREAK-3* rapporte quant à elle plus d'effets secondaires avec le dabrafenib (53%) en comparaison avec la chimiothérapie par dacarbazine (44%) **(32)**.

Les inhibiteurs MEK ont pour leur part le même type d'effets secondaires que les anti-BRAFs mais avec une incidence plus élevée. De plus, il a été noté la présence de diarrhées invalidantes, d'exanthèmes dits toxiques et des œdèmes des membres. Ainsi ces traitements ne sont pas conseillés en première ligne **(33)**.

9. Particularité de la personne âgée

Les études menées sur le mélanome au stade avancé de la personne âgée restent rares. Pourtant, comme déjà décrit plus haut, le taux d'incidence de ce cancer dans cette frange de la population est plus élevé. De même, les études de mise sur le marché des nouvelles thérapeutiques anticancéreuses se basent sur un panel de patients de tout âge laissant ainsi une marge d'incertitude en termes d'efficacité et de sécurité lors de l'utilisation de ces thérapeutiques chez la personne âgée. Plusieurs raisons peuvent être évoquées comme l'éviction de patients présentant des comorbidités liées à l'âge dans les essais cliniques de grande envergure afin d'homogénéiser la population sélectionnée et éviter

les biais de sélection. Une autre raison serait le diagnostic tardif des tumeurs à ces âges. En effet, il n'est pas rare de diagnostiquer des cancers évolués multi-métastatiques où seule l'abstention thérapeutique et les soins de confort sont préconisés. Les chutes avec des conséquences traumatiques lourdes sont souvent des motifs de découverte des tumeurs évoluées (fracture du col du fémur, traumatisme crânien sous anticoagulant ou antiagrégants engendrant des hématomes sous duraux chroniques ou bien l'apparition d'accidents thrombotiques invalidants secondaires au cancer...).

A noter que l'évaluation clinique de la personne âgée ne peut être identique à celle du sujet jeune. Des critères objectifs adaptés aux incapacités inhérentes aux personnes âgées doivent être appliqués. Il est donc important de réaliser une évaluation onco-gériatrique à chaque fois que l'occasion se présente. Cette évaluation tiendra compte du contexte psychosocial, de la fragilité du patient âgé et de son état clinique global. La personne âgée atteinte de cancer pourra alors être classée en différent groupe selon Balducci **(42)** (**Figure 7**). Trois groupes de patients distincts en fonction de la fragilité de la personne âgée pourront alors être déterminés. Le premier concernera les patients âgés sans comorbidité ou vulnérabilité particulière. Leur traitement sera celui d'un individu lambda sans adaptation de dose ou de précaution particulière. Le second groupe concernera des patients vulnérables avec des comorbidités modérées ou un risque de dépendance. Ce groupe nécessitera une adaptation thérapeutique oncologique spécifique. Enfin, le dernier groupe concernera les patients fragiles avec des comorbidités importantes ou une dépendance installée. Le traitement devra alors tenir compte du caractère palliatif ainsi que de la prise en charge symptomatique correspondante (**Figure 7**).

On comprend bien que réaliser des essais cliniques sur la personne âgée reste compliqué du fait des comorbidités et des biais qui en découlent. En attendant des études cliniques dont le protocole inclura un échantillonnage de personnes âgées avec des sous-groupes de comorbidités en strates ou en grappes et où la classification de Balducci pourra être appliquée, nous nous intéresserons ici à synthétiser, critiquer et extraire les données déjà publiées dans les essais cliniques sur les personnes de plus de 65 ans. Cet aspect fera l'objet de l'étude qui sera présenté dans la 2^e partie de ce manuscrit.

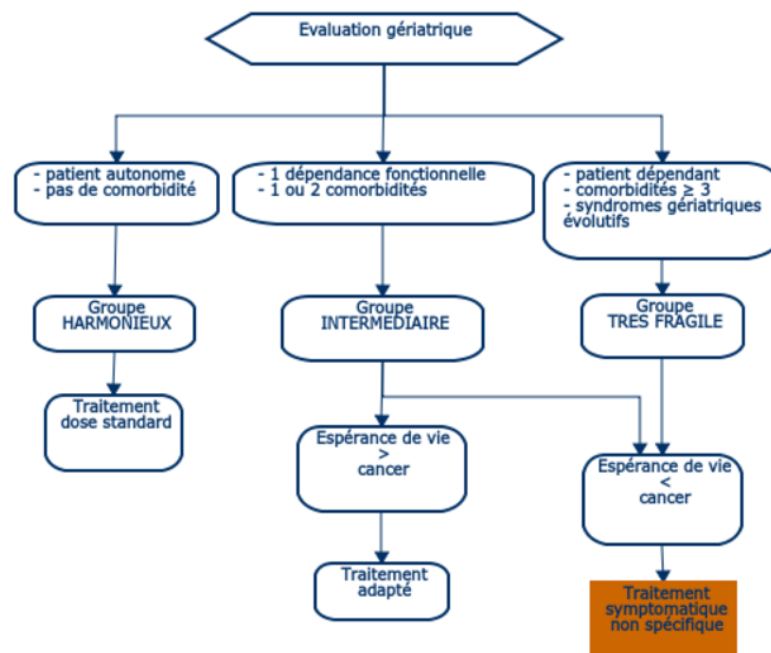


Figure 7. Classification de Balducci et prise en charge oncologique pratique des personnes âgées en fonction des données médicales fonctionnelles, psycho-sociales et de leur fragilité (42).

a. L'immunité anti-tumorale de la personne âgée

Avec l'âge, l'efficacité du système immunitaire change et le rend plus vulnérable aux infections et au développement des tumeurs (43)(44). Ce processus appelé « immuno-sénescence », est le résultat de plusieurs facteurs concomitants comme l'atrophie du thymus, la décroissance du nombre de cellules T naïves, l'augmentation des cellules T mémoires devenues inefficaces et une réduction du répertoire de diversité des cellules T (45). C'est en quelque sorte le vieillissement du système immunitaire qui aurait rencontré tout au long de la vie une multitude de stimulation antigénique et l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (46).

Le microenvironnement tumoral se modifie également avec l'âge. Il devient plus immunodépressif et secrète plus de cytokines pro-inflammatoires. Ces modifications amènent à une angiogenèse plus importante via les fibroblastes sénescents et favorise la dissémination des cellules tumorales par voie hématogène (47). Les récepteurs PD-1 ne sont pas en reste non plus. Comme on le verra plus tard, leur expression est plus importante sur les lymphocytes T de souris plus âgées (48).

Tous ces événements seraient en partie responsable de l'augmentation de l'incidence des processus tumoraux et notamment du mélanome chez la personne âgée (45).

b. L'immunothérapie chez la personne âgée

Il y a actuellement un large débat sur l'efficacité des immunothérapies chez la personne âgée et notamment des anti PD-1. Une étude américaine multicentrique publiée en 2017 a compilé les données de 257 patients atteints de mélanomes métastatiques et traités par des anti PD-1 entre Mai 2009 et Avril 2015. Le but de l'étude était de tester la survie sans progression en fonction de différentes catégories d'âge à l'aide d'un test multivarié du modèle de COX. Les résultats de cette étude ne montraient pas de différence significative en termes de survie sans progression (HR âge <50 ans : 1,0 [95% IC 0,5–1,8]) ; (HR âge 50–64 : 0,8 [95% IC 0,5–1,4]) ; (HR âge 65–74 : 0,8 [95% IC 0,5–1,5]) **(49)**. Au contraire, des résultats contradictoires ont été récemment publiés par une équipe de chercheur du CHU de Lyon. Ces derniers ont construit une étude rétrospective sur 92 patients atteints de mélanome au stade métastatique et ayant reçu un traitement par immunothérapie entre janvier 2007 et février 2016. Deux cohortes ont été créées, l'une avec des patients âgés de 65 ans et moins, et une 2^e avec des patients âgés de plus de 65 ans. Les auteurs montrent que la cohorte de patients ayant un âge supérieur à 65 ans et traités par des anti PD-1 avaient une meilleure survie sans progression que la cohorte des patients plus jeunes (4,8 vs 3,4 mois ; P = 0,04) **(50)**. Une étude plus récente semble confirmer les résultats obtenus par l'équipe Lyonnaise. Dans cette étude multicentrique, les auteurs ont montré qu'après traitement par l'anti PD-1 (pembrolizumab), le risque de progression du mélanome diminuait de 13% après chaque décennie d'âge passée **(45)**. Dans une autre étude menée sur des modèles murins de différents âges, les auteurs montrent qu'il existe une surexpression des récepteurs PD-1 à la surface des cellules T concomitante à une baisse de leur activité immunitaire **(48)**. Toujours sur le modèle murin, le traitement des cellules T PD-1⁺ avec de la rapamycine réduit l'expression de ces récepteurs à la surface cellulaire et entraîne une meilleure réponse anti-tumorale (principe de l'inhibiteur inhibé). A noter que la rapamycine n'est qu'un équivalent des inhibiteurs des mTOR utilisés comme immunosuppresseur dans d'autres pathologies **(47)**.

Toutes ces études pourraient expliquer l'effet positif des anti PD-1 sur la survie sans progression des patients atteints de mélanomes métastatiques. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de mieux comprendre ce phénomène.

Concernant les anti-CTLA-4, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude menée sur l'effet de l'âge et l'efficacité de cette thérapeutique dans le traitement du mélanome métastatique chez la personne âgée. Un résultat non publié mais présenté sous forme d'abstract à la conférence ASCO de 2016, montre qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'occurrence d'effets secondaires du traitement par ipilimumab chez la personne âgée en comparaison avec le sujet jeune **(51)**. Ce résultat reste bien entendu à confirmer dans le futur.

PARTIE 2 : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE

1. But de l'étude

L'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies dans le traitement du mélanome métastatique a permis de réduire significativement la mortalité des patients ces dernières années **(52)(53)**. Les résultats des essais cliniques après traitement peuvent être influencés par le système immunitaire de l'hôte **(54)**. Chez la personne âgée, il existe un vieillissement des processus immunitaires pouvant entraîner un dysfonctionnement de celui-ci et modifier la réponse au traitement **(47)**. Nous réaliserons une revue systématique de la littérature basée sur les critères *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) en interrogeant 3 bases de données (MEDLINE, COCHRANE et GOOGLE SCHOLAR) avec des mots clés référencés MeSH et sur une période allant de Janvier 2010 à Mars 2020. Les références bibliographiques des études sélectionnées seront également étudiées afin de n'omettre aucune publication importante. Aucune restriction de langue ne sera appliquée et les références en doublons seront éliminées. Les articles pertinents pourront être sélectionnés par 2 individus distincts et un 3e pourra trancher dans les cas d'incertitude. Les données qualitatives et quantitatives des patients dont l'âge sera supérieur à 65 ans seront ensuite extraites des articles et traitées dans des tableaux dédiés.

L'article présenté ci-dessous est une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'efficacité et la sécurité des immunothérapies chez les personnes de plus de 65 ans présentant un mélanome au stade métastatique.

2. Article

A systematic literature review and meta-analysis to investigate effectiveness and safety of immunotherapy to treat elderly patients with malignant melanoma

Kamel Deramchia (R, PhD)*¹, Paolo Di-Patrizio (MD)*¹, Anne-Claire BURSZTEJN (MD, PhD)*^{1,2}

* Université de Lorraine, ¹ Département de Médecine Générale, ² Département de Dermatologie

Corresponding author: Pr Anne-Claire BURSZTEJN, Dermato-Allergology department, CHRU Nancy, 6 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, tel : +33383157146, fax : +33383157011, email : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

Financial disclosure: None

Subvention: None

Acknowledgement: None

Abstract

Background: Ipilimumab, Nivolumab and pembrolizumab are monoclonal antibodies that were approved to the treatment of advanced melanoma. While their use become universal, little is known on their safety and efficiency on the elderly. Here, we performed a systematic review and meta-analysis with selected trials in order to address these questions.

Methods: Pubmed, Cochrane and google scholar databases were searched from January 2010 to March 2020. We included all phase II or III open-labeled or randomized studies without language restriction. Articles containing subgroups analysis based on age where further evaluated.

Results: Eleven publications were selected for the systematic review and 5 for the meta-analysis for a total of 5514 patients, a third of whom were over 65. Pooled Hazard Ratio (HR) for Overall Survival (OS) was 0.65 in both young and old subject groups when anti-PD-1 Nivolumab or Pembrolizumab was tested against anti-CTLA-4 Ipilimumab (95% CI, 0.53 - 0.80) and (95% CI, 0.54 - 0.78) respectively. In the same comparison, elderly showed a minor prolonged Progression Free Survival (PFS) (HR: 0.54, 95% CI, 0.45 - 0.65) versus young subjects (HR: 0.57, 95% CI, 0.49 - 0.66). The pooled HR of anti-PD-1 Nivolumab versus Chemotherapy for OS was in favor to elderly (HR: 0.50, 95% CI, 0.37 - 0.69) compared to younger subjects (HR: 0.80, 95% CI, 0.36 - 1.76). For OS, the pooled HR of the association Nivolumab-plus-Ipilimumab tested against patients treated by anti-CTLA-4 Ipilimumab was in favor to the association in both age groups but with a better outcome in young subjects (HR: 0.48, 95% CI, 0.38 - 0.62 for young subjects) and (HR: 0.63, 95% CI, 0.47 - 0.85 for older patients). No safety data were available for elderly patients in the selected articles.

Conclusions: A benefit of OS and PFS was observed for anti-PD-1 as single agent or in combination with anti-CTLA-4 in the elderly. Knowing that the side effects of immunotherapy are superimposed, we can consider that the use of an anti-PD-1 monotherapy would be more suitable in the frailest patients.

Introduction:

In recent years, great strides have been made in the treatment of metastatic melanoma. Among these advances, immunotherapies have proven to be a success. They exert their function by the inhibition of the immune checkpoints cytotoxic T-lymphocyte associated protein (CTLA)-4 or programmed-death-receptor (PD)-1, either as single agent, or in combination, to produce a sustainable disease control **(1)**. Immune checkpoints are physiological signals produced by immune cells, which can stop the anti-tumor response leading to cancer progression **(2)**. When blocked by immunotherapies, the anti-tumor activity is continued resulting in improved overall survival (OS) and progression free survival (PFS) **(3)**. The anti-CTLA-4 agents Ipilimumab was the first to be approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of unresectable melanoma then followed the anti-PD-1 Pembrolizumab and Nivolumab.

While melanoma affects all ages, its proportion in the elderly is higher **(4)**. This observation was linked to a phenomenon named immunosenescence which can be defined as the process where the immune system decline leading to a reduced ability of the host to defend against microbes or tumor cells. Thus, the clinical efficacy of immune checkpoint inhibitor can be altered in elderly **(5)**. Although several clinical trials have been carried out showing a significant effect of these treatments alone or in combination on a population of all ages, to our knowledge, no prospective study or clinical trial has been tested on the elderly. Moreover, no clear safety data are available on the use of immunotherapies in the treatment of advanced melanoma in the elderly.

The aim of this systematic literature review and meta-analysis is therefore to extract all qualitative and/or quantitative data related to the elderly from phase II or III clinical trial and to conclude on the efficacy and safety of immunotherapies on this population. This article was successfully registered to the PROSPERO database with the ID number CRD42020177520.

Methods:**Search strategy:**

A systematic literature review was performed based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines (6). Three databases were screened in MEDLINE, COCHRANE and GOOGLE SCHOLAR to identify relevant randomized controlled or open-label trials. A specific strategy was developed for each database. For instance, we used the following MeSh terms to search MEDLINE library: (melanoma OR malignant melanoma OR metastatic melanoma OR advanced melanoma OR cutaneous melanoma OR unresectable melanoma) AND (immunotherapy OR anti-CTLA 4 OR anti-PD 1 or checkpoint inhibitor OR ipilimumab OR nivolumab OR pembrolizumab). Results were then sorted by best match filters. The timeframe of the search was from January 1, 2010 to March 17, 2020.

Criteria for selecting articles:

Studies were included if they described a phase II or III randomized clinical trial to treat advanced cutaneous melanoma. The exclusion criteria were as follows: other design study than a randomized controlled or open-label phase II or III clinical trial, another disease localization than cutaneous advanced melanoma or other therapeutics than immunotherapies. We excluded all reports that did not precise outcomes on elderly by subgroups analysis. There was no language restriction.

Data extraction:

Articles were automatically extracted from the databases and then transferred to an Excel spreadsheet allowing duplicates removal. One author (K.D) screened all titles and abstracts and retrieved full texts for eligibility assessment. Two authors independently checked the full-text records for eligibility (P.D-P and A-C. B). Discrepancies were resolved by consensus decision. The following data were extracted from each selected article: first author, year of publication, study name, intervention and comparator, primary and secondary endpoints, number of patients ≥ 65 -year-old, follow-up duration, Hazard Ratio (HR) including 95% confidence intervals (CI) for PFS and OS.

Quality assessment:

Two reviewers assessed each selected clinical trial for its methodological quality. Risk of bias was performed using Cochrane Reviewer's handbook (7). Briefly, sequence generation and allocation concealment were assessed at the study level for the risk selection. Investigators blinding was assessed at comparison level for the performance bias. Outcome blinding assessors and handling incomplete outcome data were assessed at the outcome level for attrition and detection bias. Risk of bias had been presented in an appropriate table and qualified as low, unclear or high risk. All data were computed on the RevMan 5.3 software in order to compile a standardized graphic and table.

Endpoint measures

The primary outcomes were median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS) among patients over 65 years old. The secondary endpoint was the safety estimated by adverse events defined as grade according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grades 3-5.

Statistical analysis

The Overall Survival (OS) and the Progression-Free Survival (PFS) were measured by extracting from each publication the HR and its correspondent 95% CIs. The meta-analysis was performed using the Cochran's Q test. The inconsistency of studies results was examined by calculating *I-square* ($I^2 = 100\% \times (Q-df)/Q$), which estimates the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance (8). Pooled HRs were calculated using random-effects or fixed-effects models depending on the heterogeneity of the included studies. When high heterogeneity was present ($I^2 > 50\%$), the random effect model was chosen; if not, the fixed effect model was used according to the DerSimonian and Laird method (9). Subgroups analysis of age was considered with a cut-off of 65 years old for each comparison: anti-PD-1 (Nivolumab or Pembrolizumab) versus chemotherapy, anti-PD-1 versus anti-CTLA-4 (Ipilimumab) or Nivolumab-plus-Ipilimumab versus Ipilimumab. Statistical analysis was performed using the REVMAN 5.3 Software (10).

Result:

A total of 11 reports were included in this review including 8 phase III and 3 phase II studies. The search strategy provided a total of 1052 publications extracted from 3 different databases. After removing duplicates, 941 publications were assessed for eligibility by reading titles and abstracts. We removed 912 publications because it did not meet our inclusion criteria. Thus, only 29 articles were selected for fully text and supplemental appendix assessing. Four additional records were added by screening bibliography of the final selected articles. Details are presented in the flow diagram as described in **figure 1**. We assessed the quality of the selected publication by applying the Cochrane Reviewer handbook version 5.1.0. Seven items were used to assess reports quality: random sequence generation; allocation concealment; blinding of the participants and personnel; blinding of the outcome assessors; incomplete outcome data; selective reporting and other biases. Each domain was measured as low bias, unclear bias, or high bias (**Table 1**) (7).

Qualitative analysis

A total of 11 publications including 5514 patients were considered in this review. Approximately, one third of all patients were over 65 years of age, but the exact number could not be calculated due to the lack of detail in the subgroup numbers of the KEYNOTE 006 study (11).

The selected studies showed a small risk of reporting performance and attrition bias due to the randomized clinical trials architecture. The risk for selection bias remains unclear because information regarding random sequence generation and allocation concealment was not very well detailed (**Figure 2**).

Chronologically, Ribas *et al.* were the first to describe a positive effect of immunotherapy on a population of patients with advanced melanoma who progressed on Ipilimumab (12). In this controlled and randomized phase II study, the authors compared Pembrolizumab to investigator-choice chemotherapy (paclitaxel plus carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazine or oral temozolomide) and presented their results in a subset of analysis. Whether used at 2mg/kg or 10mg/kg, Pembrolizumab has shown an improved PFS in the elderly population (HR 0.70, 95% CI 0.48 - 1.01, $p=0.71$ for 2mg/kg) and (HR 0.60, 95% CI 0.41 - 0.88, $p=0.55$ for 10mg/kg) respectively. When compared to younger people, these results showed less efficacy (HR: 0.47, 95% CI 0.34 - 0.66, $p=0.71$).

for 2mg/kg) and (HR: 0.42, 95% CI 0.30 - 0.59, p=0.55 for 10mg/kg) **(12)**. Although the authors concluded on the superiority of pembrolizumab in a population of all ages, their results remains not statistically significant when focusing on the subgroup analysis of patients over 65 years old. Moreover, their conclusions were inconsistent with their prior controlled phase III publication which compared Tramelimumab (an anti-CTLA-4 agent) versus standard-of-care chemotherapy (dacarbazine or temozolomide) where the study failed to demonstrate a statistically significant survival advantage with Tramelimumab over chemotherapy **(13)**. In another hand, Eggermont in the KEYNOTE 054 study showed a significant longer 1-year Recurrence Free Survival (RFS) with 200mg of Pembrolizumab versus placebo when administered every 3 weeks in a population of all ages. The subgroup analysis showed similar results between younger (HR: 0.57, 99% CI 0.41 - 0.80, p=0.86) and older patients (HR: 0.55, 99% CI 0.32 - 0.93, p=0.86) **(14)**.

Robert *et al.* in the Checkmate 066 study compared Nivolumab versus Placebo and showed improved median OS in patients over 75 years old (HR: 0.25, 95% CI 0.1 - 0.61) versus younger subjects (HR 0.52, 95% CI 0.32 - 0.85) **(15)**. In the Checkmate 037 trial, Larkin studied the comparison between Nivolumab and investigator-choice chemotherapy and demonstrated a higher and more durable response but no difference in survival compared to the chemotherapy. When subgroups assessed, younger population crossed the line of no effect on the forest plot of OS (HR: 1.17, 95% CI 0.84 - 1.63). In contrary, older subjects showed a better response to Nivolumab than younger (HR: 0.62, 95% CI 0.41 - 0.94) **(16)**. In 2019, Larkin published a 5 years follow-up with Nivolumab alone or in combination with Ipilimumab and showed sustained long-term OS and PFS in patients with advanced melanoma who received the intervention compared to the Ipilimumab control. The subgroup, analysis stratified on age showed better results on younger than elderly with combination versus Ipilimumab alone (HR: 0.59, 95% CI 0.43 - 0.81 for age $\geq$ 65 - OS 5 years) and (HR: 0.48, 95% CI 0.37 - 0.63 for Age $<$ 65 - OS 5 years) **(3)**. These results were in accordance with the observation of Postow *et al.* where the Objective Response Rate (ORR) of the combination Nivolumab-plus-Ipilimumab was higher in younger (ORR: 71%, 95% CI 52 - 85.8) than elderly (ORR: 53.7%, 95% CI 37.4 - 69.3) **(17)**. Another phase III trial compared Ipilimumab in 2 different dosages. Younger patients respond better to a 10 mg dose of Ipilimumab (HR: 0.78, 95% CI 0.62 - 0.97) than older people (HR: 0.99, 95% CI 0.77 - 1.28) **(18)**.

None of the selected publications presented safety data for the elderly. The results included the entire study population. Thus, we will not be able to deal specifically with this research question. However, given that around a third of the subjects in the studies are over 65, a summary extrapolation could be carefully considered. Safety results presented in all ages in the Checkmate 067 study showed higher adverse effects when Nivolumab and Ipilimumab were combined (59% of grade 3 or 4 adverse events) than with Ipilimumab alone (28%) **(19)**. Moreover, serious grade 3-4 adverse events were presented in the Checkmate 069 study and were related in 36% for the combination Nivolumab-plus-Ipilimumab versus 9% in the Ipilimumab monotherapy arm **(20)**. Most related adverse effects were pruritus, fatigue, diarrhea, nausea and decrease of appetite **(3)(11)(15)(16)(17)(19)**. The immune related adverse events were relatively frequent with Pembrolizumab in the Keynote 054 study. Most of them were grade 1 and 2 and concerned hypothyroidism in 14.3%, hyperthyroidism in 10.2%, Pneumonitis in 3.3% and sarcoidosis in 1.4%. All grade 3 and 4 adverse events were low and resolved in less than 2 months after stopping Pembrolizumab infusion **(14)**. In contrast, high dose of Ipilimumab, although was more effective led to higher adverse effects. Acierto *et al.* reported 4 dead with 10mg/kg dosage of Ipilimumab versus 2 dead in the 3mg/kg arm. Most of critical patients presented immune-related adverse effects with diarrhea leading to general degradation, fulminant colitis or multi-organ failure **(18)**.

Quantitative analysis

We conducted a meta-analysis with studies containing in their description comparison data between people over or less than 65 years of age. Thus, only 5 publications were selected **(figure 1)**. The HR were extracted for variables OS and PFS and the pooled data were calculated. Several levels of comparison were made depending on the study design as described below.

We first analyzed the comparison of **anti-PD-1 (Nivolumab or Pembrolizumab) versus anti-CTLA-4 (Ipilimumab)**. The pooled HR for OS is 0.65 for both groups of age with a fixed model and 95% of CIs (≥ 65 -year-old: 0.53 - 0.80) and (<65 -year-old: 0.54 - 0.78) respectively. The calculation was made from 2 publications, one of which presented 2 protocols of Pembrolizumab (Q2W and Q3W) **(Figure 3A)**. These results show that anti-PD-1 are just as effective in the elderly as in younger population in comparison with anti-CTLA-4. In this same groups, the pooled HR for FPS was possible to calculate and were

0.54 (0.45 - 0.65,) for the group ≥ 65 -year-old and 0.57 (0.49 - 0.66) for the group less than 65-year-old. These results suggest that either in both age groups, anti-PD-1 can sensibly prolonged the FPS (**Figure 3B**).

Then, we analyzed the comparison of the anti-PD-1 (Nivolumab) population versus Chemotherapy. Two publications were selected in which 2 different antiplastic combination agents were used against Nivolumab. The pooled HR for OS with 95% CIs was lower in the elderly group HR= 0.5 (0.37 – 0.69) compared to younger ones HR= 0.80 (0.36 – 1.76) (**Figure 3C**). This means Nivolumab is more likely a benefit for patient over 65 years old than younger. In the younger population, the CI includes 1 in this group and the diamond, which means the overall effect in the forest plot, crossed the line of no effect. This means the calculated difference between the intervention and control group cannot be considered as significant. No selected publication reports PFS data on the elderly in this comparison. It was therefore impossible for us to calculate the pooled effect.

A third comparison was made by assessing a **combination group of patients treated with anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (Nivolumab + Ipilimumab) versus patients treated by anti-CTLA-4 (Ipilimumab)**. In this comparison group, only the pooled HR OS of 2 publications was possible to calculate and was 0.63 (0.47 - 0.85) for elderly and 0.48 (0.38 – 0.62) for younger patients (**Figure 3D**). This means both groups are in favor of the association treatment (Nivolumab + Ipilimumab) than Ipilimumab alone. While the use of an anti-PD-1 agent alone seems to be as effective in young or older patients, the combination of anti-PD-1 with an anti-CTLA-4 appears to be more effective in people under 65 years of age.

Discussion:

The aim of this study was to address the efficacy and safety of immunotherapies in a population of elderly subjects with advanced melanoma. All selected studies were either randomized or open-label phase II or III clinical trials presenting subgroups of age in their final analyze. First of all, a systematic review analysis was addressed showing a sustainable benefit of immunotherapies on people over 65 years old graded Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 1 or 2. Then, a meta-analysis was performed when sufficient data were available.

From the qualitative analysis, anti-PD-1 Nivolumab and Pembrolizumab when used as monotherapy appeared to be effective in the elderly compared to anti-CTLA-4 Ipilimumab alone or in combination with anti-PD-1 Nivolumab. Publications from the Keynote 002, Checkmate 066 and Checkmate 037 trials, all showed better outcome in elderly population than younger ones when single agent was used **(12)(15)(16)**. However, Larkin *et al.*, in a five-year survival with combined Nivolumab and Ipilimumab (Checkmate 067 trial) found almost similar HR for OS or PFS between younger and elderly population **(3)**. This suggests that the choice of the therapy should be based on the adverse effects and frailty of the patient more than the therapy itself. But, if we consider the safety data obtained from a population of all ages, the side effects were potentiated with immunotherapies when used in combination, which may suggest deleterious effects on the most vulnerable elderly patients who have a decline of overall immune function and global frailty. Thus, these results suggest the preference of using anti-PD-1 Nivolumab or Pembrolizumab as single agents in frail elderly. However, more studies have to come to confirm these results because it's important to remember that the selected articles were not powered for the subgroup analysis but for an overall population of all ages. Our findings were consistent with other publications. For instance, Kugel *et al.* showed an increase response of older patients to anti-PD-1 than younger with a cut off of 60 years old **(21)**. Likewise, Perier-Muzet *et al.* in a retrospective cohort study, showed a better mean PFS and OS in older patients treated by immunotherapy than younger patients **(22)**. From the meta-analysis, we analyzed pooled HR in OS or PFS between young and old patient in different conditions. No difference in OS but a prolonged PFS was found in older patient when anti-PD-1 Nivolumab or Pembrolizumab were separately compared against Ipilimumab. This result is in accordance with our previous observation in which single PD-1 therapy Nivolumab or Pembrolizumab were sufficient to ensure a beneficial response in elderly. When anti-PD-1 Nivolumab was tested against chemotherapy, we found an improved OS in the elderly compared to younger subjects. However, this late observation should be taken with care because of the dropout of the chemotherapy arm and the crossover to the Nivolumab arm. Finally, anti-PD-1 Nivolumab when used in combination with anti-CTLA-4 Ipilimumab against Ipilimumab alone showed better results in younger than elderly, which goes in the same direction as our previous observation.

Thus, according to our results, either single or combined anti-PD-1 therapy could be used in the elderly. Due to more adverse effect when both therapies are combined, it should be more appropriate to use single agent to the most vulnerable patients.

Some limitation to this study should be mentioned. Due to our selection criteria, only controlled or open-labeled trials were selected and none of them were specifically designed for elderly. The small number of included trials makes the outcome more prone to potential publication bias without possibility to conduct a sensitivity analysis.

Finally, the duration of the studies was different from one to another, so we could not be able to calculate a pool HR for a specific duration time.

Conclusion:

Our findings suggest that either anti-PD-1 used as single agent or in combination with anti-CTLA-4 are effective in elderly. Due to adverse effect potentiation of the combinatorial therapy, anti-PD-1 monotherapy Nivolumab or Pembrolizumab should be a better treatment for frail elderly. New clinical trials designed for elderly have to come in the future to confirm our findings.

Bibliography:

1. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82.
2. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473-86.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46.
4. Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Fonseca E. Melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(6):434-47.
5. Hurez V, Padrón ÁS, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts: Ageing and cancer immunotherapy. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):53-63.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
7. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
8. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
10. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
11. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
12. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908-18.
13. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing Tremelimumab with standard-of-care Chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):616-22.

14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-801.
15. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
16. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall Survival in patients with advanced melanoma who received Nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A randomized, controlled, open-Label phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):383-90.
17. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2006-17.
18. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):611-22.
19. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. overall survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-56.
20. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1558-68.
21. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age correlates with response to anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-Cell populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5347-56.
22. Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, Falandry C, Amini-Adlé M, Thomas L, et al. Association of Immunotherapy with Overall survival in elderly patients with melanoma. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):82.

Figures:

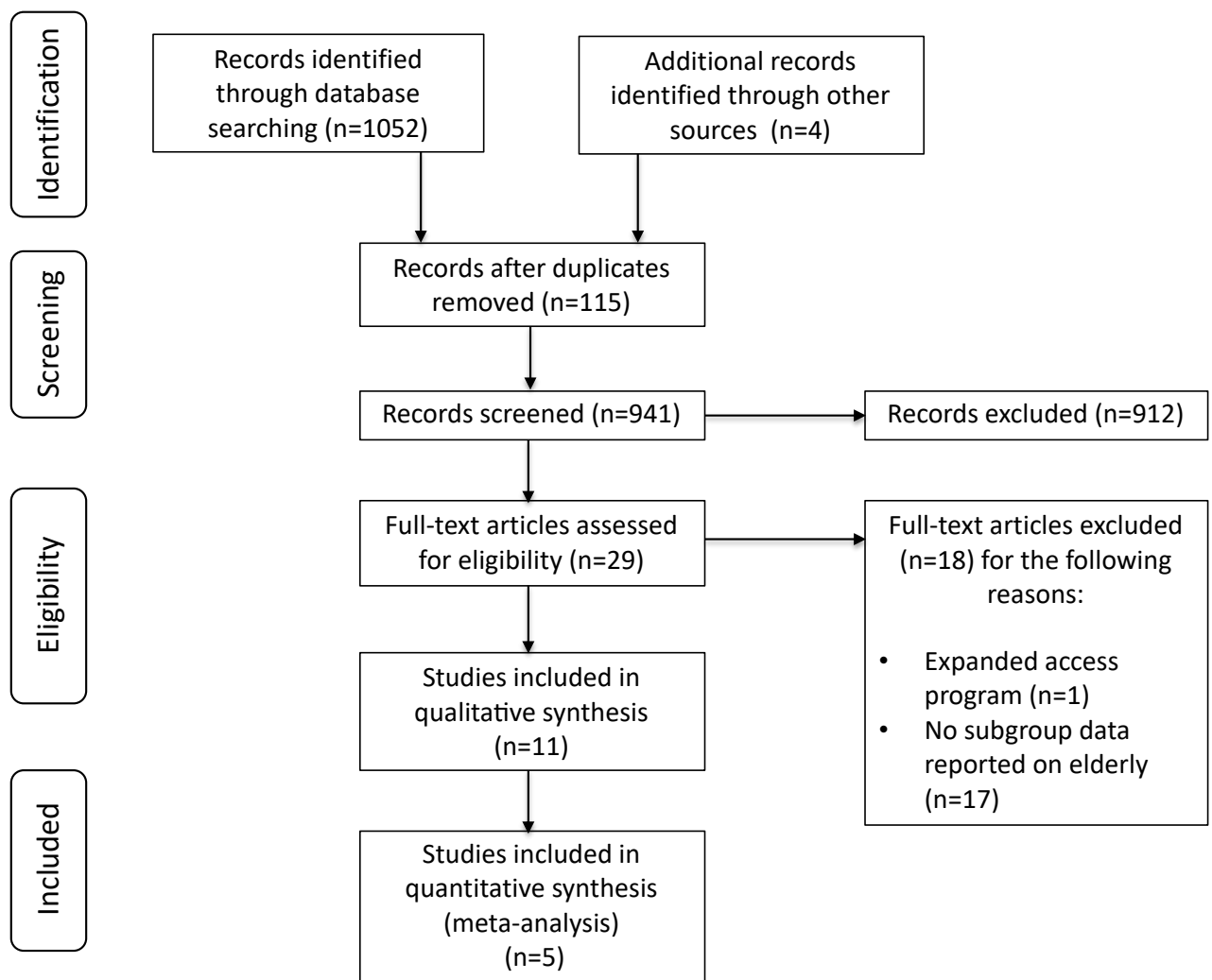


Figure 1. Flow diagram of the literature search based on the Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).

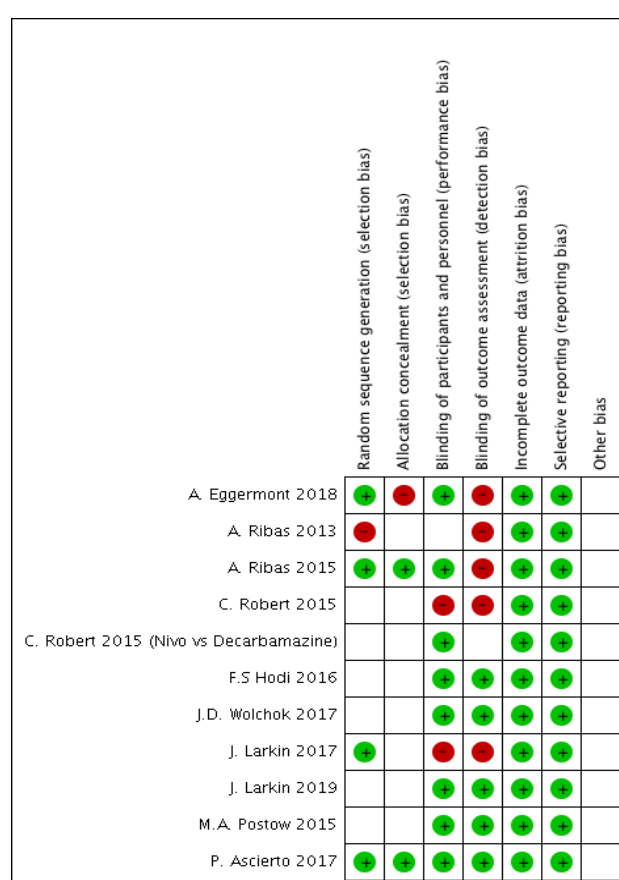
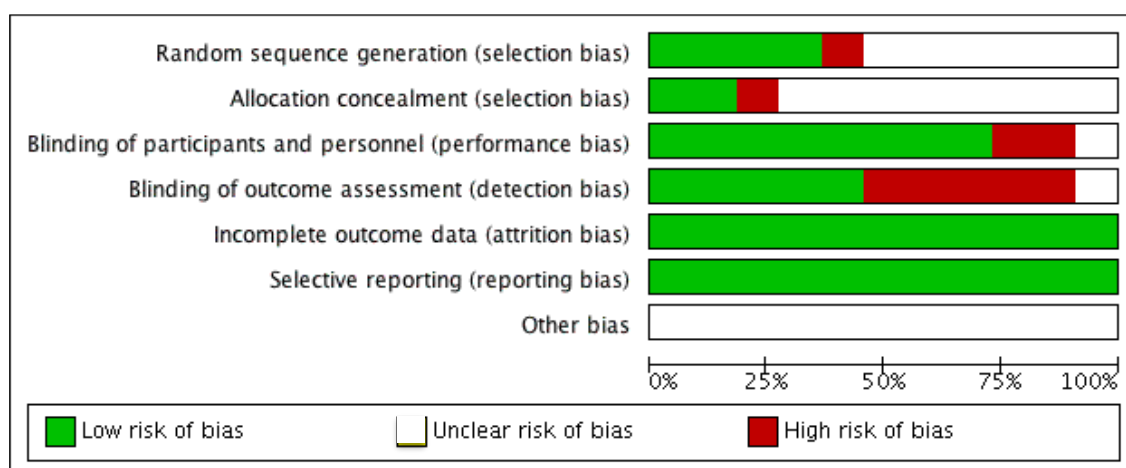
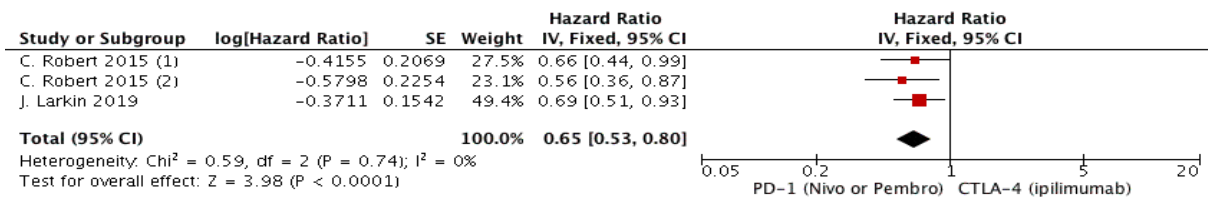


Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgments about each risk of bias item for each included study.

A

Anti-PD-1 (Nivolumab or Pembrolizumab) Vs anti CTLA-4

OS >=65 years-

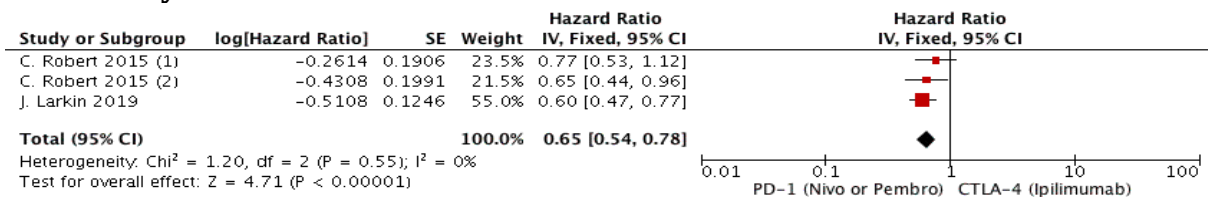


Footnotes

(1) Q3W

(2) Q2W

OS <65 years-old



Footnotes

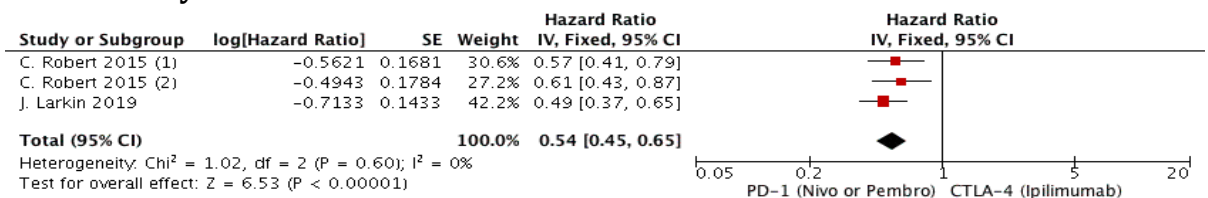
(1) Q3W

(2) Q2W

B

Anti-PD-1 (Nivolumab or Pembrolizumab) Vs anti CTLA-4

PFS >=65 years-

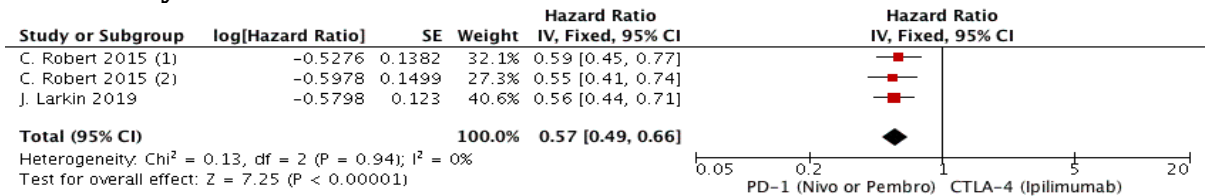


Footnotes

(1) Q3W

(2) Q2W

PFS <65 years-



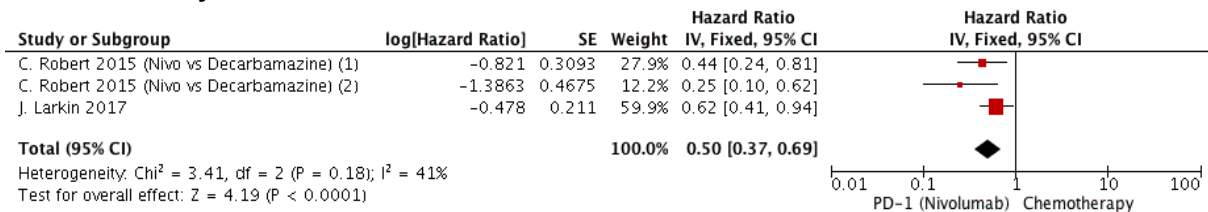
Footnotes

(1) Q3W

(2) Q2W

C Anti-PD-1 (Nivolumab) Vs (Chemotherapy)

OS ≥65 years-old

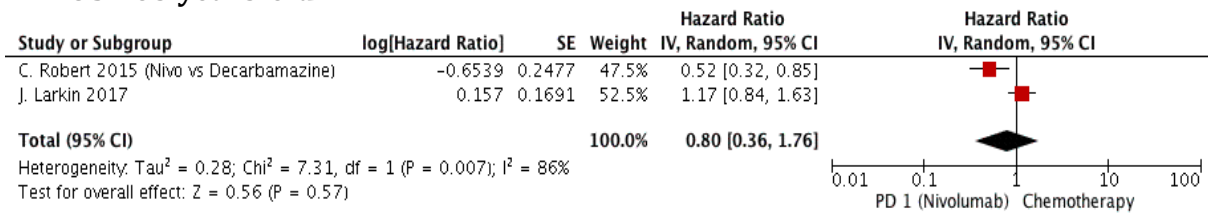


Footnotes

(1) ≥65 - <75 years old

(2) ≥75 years old

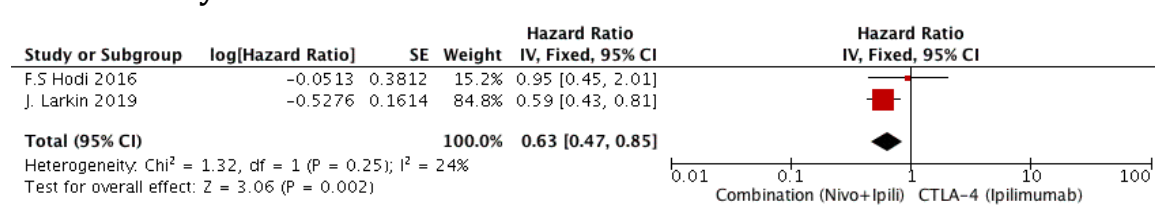
OS <65 years-old



D

Combination (Nivolumab + Ipilimumab) Vs anti-CTLA-4 (Ipilimumab)

OS ≥65 years-old



OS <65 years-old

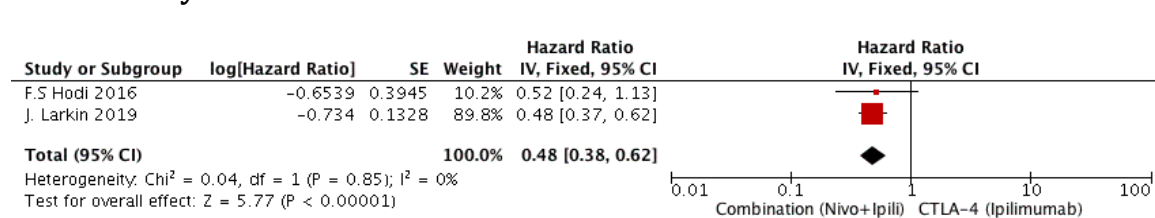


Figure 3. Forest plots of hazard ratios (HR) for overall survival (OS) and progression free survival (PFS). Q2W: Once every 2 weeks. Q3W: Once every 3 weeks.

No	Author, Year	Study Name	Phase	Study design	Arms	Primary End-points	Secondary End-points	No. Of patients for analysis	No. > =65 years	No. <65 years	Follow-up (Month)	ORR	OS	PFS/RFS
1	J.D. Wolchok, 2017	CheckMate067	III	Double-blind Randomized 1:1 ratio	T1:Nivolumab 3 mg/kg, Q2W; T2:Nivolumab 1mg/kg, Q3W+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W C: ipilimumab 3mg/kg, Q3W	PFS, OS	ORR	945	Nivo: 118 Nivo + Ipili : 129 Ipil: 133 => (Total =380)	Nivo: 198 Nivo + Ipili : 185 Ipil: 182 => (Total =565)	Median: Not mentionned Nivo : 35.7 Ipili:18.6 Nivo + Ipili: 38	N/A for sub-groups	* Nivo Versus Ipili Age>=65 - OS 3 years - Nivo: 52% - Ipili: 36% - HR: 0.71 (95% CI) Age<65 - OS 3 years - Nivo: 51% - Ipili: 33% - HR: 0.62 (95% CI -) * Nivo + Ipili Versus Ipili Age>=65 - OS 3 years - Nivo + Ipili : 54% - Ipili: 36% - HR: 0.59 (95% CI) Age<65 - OS 3 years - Nivo + Ipili: 61% - Ipili: 33% - HR: 0.48 (95%)	* Nivo Versus Ipili Age>=65 - PFS 3 years - Nivo: 34% - Ipili: 11% - HR: 0.49 (95% CI) Age<65 - PFS 3 years - Nivo: 31% - Ipili: 9% - HR: 0.58 (95% CI) * Nivo + Ipili Versus Ipili Age>=65 - PFS 3 years - Nivo + Ipili : 37 % - Ipili: 11 % - HR: 0.45 (95% CI) Age<65 - PFS 3 years - Nivo + Ipili: 39% - Ipili: 9% - HR: 0.42 (95% CI)
3	J. Larkin, 2019	CheckMate067	III	Double-blind, Randomised, 1:1:1 ratio	T1:Nivolumab 3 mg/kg, Q2W; T2:Nivolumab 1mg/kg, Q3W+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W C: ipilimumab 3mg/kg, Q3W	PFS, OS	ORR	945	Nivo: 118 Nivo + Ipili : 129 Ipil: 133 => (Total =380)	Nivo: 198 Nivo + Ipili : 185 Ipil: 182 => (Total =565)	Median: 60 Nivo : 36 Ipili:18.6 Nivo + Ipili: 54.6	N/A for sub-groups	* Nivo Versus Ipili Age>=65 - PFS 5 years - Nivo: 43% (95% CI 34 - 52) - Ipili: 27% (95% CI 20 - 35) - HR: 0.69 (95% CI 0.51 - 0.93) Age<65 - OS 5 years - Nivo: 45% (95% CI 38 - 52) - Ipili: 26% (95% CI 20 - 33) - HR: 0.60 (95% CI 0.47 - 0.78) *Nivo + Ipili Versus Ipili Age>=65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 48% (95% CI 39 - 57) - Ipili: 27% (95% CI 20 - 35) - HR: 0.59 (95% CI 0.43 - 0.81) Age<65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 54% (95% CI 47 - 61) - Ipili: 26% (95% CI 20 - 33) - HR: 0.48 (95% CI 0.37 - 0.63) *Nivo + Ipili Versus Nivo Age>=65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 48% (95% CI 49 - 57) - Nivo: 43% (95% CI 34 - 52) - HR: 0.86 (95% CI 0.62 - 1.2) Age<65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 54% (95% CI 47 - 61) - Nivo: 45% (95% CI 38 - 52) - HR: 0.80 (95% CI 0.6 - 1.06)	* Nivo Versus Ipili Age>=65 - PFS 5 years - Nivo: 28% (95% CI 20 - 38) - Ipili: 10% (95% CI 5 - 16) - HR: 0.49 (95% CI 0.37 - 0.66) Age<65 - PFS 5 years - Nivo: 29% (95% CI 23 - 36) - Ipili: 6% (95% CI 3 - 12) - HR: 0.36 (95% CI 0.44 - 0.71) *Nivo + Ipili Versus Ipili Age>=65 - PFS 5 years - Nivo + Ipili : 33% (95% CI 24 - 42) - Ipili: 10% (95% CI 5 - 16) - HR: 0.44 (95% CI 0.33 - 0.59) Age<65 - PFS 5 years - Nivo + Ipili : 39% (95% CI 31 - 46) - Ipili: 6% (95% CI 3 - 12) - HR: 0.41 (95% CI 0.31 - 0.52) *Nivo + Ipili Versus Nivo Age>=65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 33% (95% CI 24 - 42) - Nivo: 28% (95% CI 20 - 38) - HR: 0.89 (95% CI 0.65 - 1.23) Age<65 - OS 5 years - Nivo + Ipili : 39% (95% CI 31 - 46) - Nivo: 29% (95% CI 23 - 36) - HR: 0.73 (95% CI 0.56 - 0.94)
5	A. Eggermont, 2018	EORTC 1325/KEYNOTE 054	III	Double-blind Randomized 1:1 ratio	Part 1=Adjuvant therapy T: Pembrolizumab 200mg IV Q3W 1 year C: Placebo IV Q3W 1 year Part 2=Post-recurrence (Unblinding) T&C: Pembrolizumab 200mg IV Q3W untill progression up to 2 years	RFS (per investigator) in overall population, RFS (patients with PD-L1 positive)	DMFSE, OS, Safety, QOL	1019	Pembro: 125 (24,3%) Placebo: 126 (25%)	Pembro: 389 (75,7%) Placebo: 379 (75%)	Media: 15.1 Pembro: 14.7 Placebo: 15.4	N/A	N/A for sub-groups	*Pembro Versus Placebo Age<65 - RFS in the ITT population - Pembro: 96/389 (events/total) - Placebo: 154/379 (events/total) - HR: 0.57 (99% CI 0.41 - 0.80) P=0.86 Age>=65 - RFS in the ITT population - Pembro: 39/125 (events/total) - Placebo: 62/126 (events/total) - HR: 0.55 (99% CI 0.32 - 0.93) P=0.86
11	A. Ribas, 2015	KEYNOTE 002	II	Multicenter Double-blind Randomized 1:1:1	T1: Pembro 2 mg/kg IV Q3W T2: Pembro 10 mg/kg IV Q3W C: ICC	PFS, OS	ORR, Response duration, Safety	540	Pembro 2mg/kg: 78 (43.3%) Pembro 10mg/kg: 75 (41.43%) Chemo: 82 (45.81%) =>(Total: 235)	Pembro 2mg/kg: 102 (56.6%) Pembro 10mg/kg: 106 (58.56%) Chemo: 97 (54.18%) =>(Total:305)	Median: 10	N/A for sub-groups	N/A for sub-groups	*Pembro 2mg Versus Chemo Age<65 - PFS in the ITT population - Pembro: 158/200 (events/total) - Chemo: Not mentionned - HR: 0.47 (95% CI 0.34 - 0.66) P=0.71 Age>=65 - PFS in the ITT population - Pembro: 126/159 (events/total) - Chemo: Not mentionned - HR: 0.70 (95% CI 0.48 - 1.01) P=0.71 *Pembro 10mg Versus Chemo Age<65 - PFS in the ITT population - Pembro: 158/204 (events/total) - Chemo: Not mentionned - HR: 0.42 (95% CI 0.30 - 0.59) P=0.55 Age>=65 - PFS in the ITT population - Pembro: 123/156 (events/total) - Chemo: Not mentionned - HR: 0.60 (95% CI 0.41 - 0.88) P=0.55
13	P. Ascierto, 2017	N/A	III	Multicenter Double-blind Randomized 1:1	T1: Ipili 10mg/kg IV Q3W T2: Ipili 3mg/kg IV Q3W	OS	PFS, ORR, Safety	727	Ipili 10mg/kg: 141 (39%) Ipili 3mg/kg: 154 (43%) =>(Total: 295)	Ipili 10mg/kg: 224 (61%) Ipili 3mg/kg: 208 (57%) =>(Total: 432)	Median: - Ipili 10mg/kg: 14.5 (4.6 - 42.3) - Ipili 3mg/kg: 11.2 (4.9 - 29.4) Maximum follow up: 43	N/A for sub-groups	* Ipili 10mg Versus Ipili 3mg Age<65 - OS in the ITT population - Ipili 10mg: 150/224 (event/patients) - Ipili 3mg: 158/208 (event/patients) - HR: 0.78 (95%CI 0.62 - 0.97) * Ipili 10mg Versus Ipili 3mg Age>=65 - OS in the ITT population - Ipili 10mg: 112/141 (event/patients) - Ipili 3mg: 121/154 (event/patients) - HR: 0.99 (95%CI 0.77 - 1.28)	N/A for sub-groups

16	C. Robert, 2015	KEYNOTE 006	III	Multicenter Masking: None (Open Label) Randomized: yes but unclear Concealment: unclear Controlled 1:1:1 ratio	T1: Pembro 10 mg/kg, Q2W T2: Pembro 10 mg/kg, Q3W C: Ipili 3 mg/kg, Q3W	PFS, OS	ORR, Response duration, Safety	834	Not mentioned	Not mentioned	Median: 7.9 (6.1 - 11.5)	N/A for sub-groups	* Pembro Q2W Versus Ipili Q3W Age<65 - OS 12 months - Pembro Q2W: 108/319 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.45 (95%CI 0.44 - 0.95) Age<65 - OS 12 months - Pembro Q2W: 89/238 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.56 (95%CI 0.36 - 0.87) * Pembro Q3W Versus Ipili Q3W Age<65 - OS 12 months - Pembro Q3W: 112/318 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.77 (95%CI 0.53 - 1.12) Age>=65 - OS 12 months - Pembro Q3W: 92/237 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.66 (95%CI 0.44 - 1.01)	* Pembro Q2W Versus Ipili Q3W Age<65 - PFS 6 months - Pembro Q2W: 202/319 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.45 (95%CI 0.41 - 0.73) Age>=65 - PFS 6 months - Pembro Q2W: 143/238 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.61 (95%CI 0.43 - 0.86) * Pembro Q3W Versus Ipili Q3W Age<65 - PFS 6 months - Pembro Q3W: 203/318 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.59 (95%CI 0.45 - 0.79) Age>=65 - PFS 6 months - Pembro Q3W: 142/237 (event/patients) - Ipili Q3W: Not mentioned - HR: 0.57 (95%CI 0.41 - 0.81)
18	A. Ribas, 2013	N/A	III	Multicenter Masking: None (Open Label) Randomized: yes but unclear Concealment: Unclear Controlled 1:1	T: Tremeli 15mg/kg IV every 90d C: Chemo IV (DTIC or Temo)	OS	PFS, BORR, Response duration, Safety	655	Tremeli: 110 (34%) Chimio: 90 (28%)	Tremeli: 215 (66%) Chimio: 229 (72%)	Median: - Tremeli: 3 (0.1 - 13.5) - Chemo: 2.2 (0.3 - 12.7)	N/A for sub-groups	* Tremeli Versus Chemo Age<65 - OS final analysis - Tremeli : 218 (patients) - Chemo : 237 (patients) - HR: 0.88 - P=0.261 Age>=65 - OS final analysis - Tremeli : 110 (patients) - Chemo : 90 (patients) - HR: 0.87 - P=0.38	N/A for sub-groups
31	J. Larkin, 2017	CheckMate 037	III	Multicenter Masking: None (Open Label) Randomized: yes but unclear Concealment: unclear Controlled 2:1	T: Nivolumab 3mg/kg IV Q2W C: ICC	ORR, OS	PFS, Safety	405	Nivo: 95 ICC: 53 =>(Total:148)	Nivo: 177 ICC: 80 =>(Total:257)	Median: - Nivo: 4.7 (3.3 - 6) - ICC: 2 (1.6 - 2.8)	N/A for sub-groups	* Nivo Versus ICC Age<65 - Median OS - Nivo: 13.44% (95% CI 11.73 - 17.45) - ICC: 17.81% (95% CI 11.76 - 25.89) - HR: 1.17 (95% CI 0.84 - 1.63) Age>=65 - Median OS - Nivo: 22.74% (95% CI 14.32 - 30.62) - ICC: 11.98% (95% CI 7.92 - 14.88) - HR: 0.62 (95% CI 0.41 - 0.94)	N/A for sub-groups
86	M. A. Postow, 2015	CheckMate 069	II	Multicenter (USA, France) Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) Randomized: yes but unclear Concealment: unclear Controlled 2:1	T:Nivolumab 1mg/kg IV Q3W+ Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W C: Ipilimumab 3mg/kg, Q3W	ORR	PFS, Safety	142	Nivo + Ipili: 41 Ipili: 24 =>(Total: 65)	Nivo + Ipili: 31 Ipili: 13 =>(Total: 44)	Minimum Follow-up: 11	ORR % (95%CI) = Age>=65 Nivo+Ipili: 53.7% (37.4 - 69.3) Ipili: 16.7% (4.7 - 37.4) Age<65 Nivo+Ipili: 71% (52 - 85.8) Ipili: 0% (0 - 24.7)	N/A	N/A for sub-groups
Supp 25	F.S. Hodi, 2016	CheckMate 069	II	Multicenter (USA, France) Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) Randomized: yes but unclear Concealment: unclear Controlled 2:1	T:Nivolumab 1mg/kg IV Q3W+ Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W C: Ipilimumab 3mg/kg, Q3W	ORR	PFS, OS, Safety	142	Nivo + Ipili: 47 Ipili: 27 =>(Total: 74)	Nivo + Ipili: 48 Ipili: 20 =>(Total: 68)	Médian: 24	N/A for sub-groups	*Nivo + Ipili Versus Ipili Age>=65 - OS 2 years - Nivo + Ipili : NR (95% CI 22 - NR) - Ipili: NR (95% CI 5.4 - NR) - HR: 0.95 (95% CI 0.45 - 2.02) P=0.90 Age<65 - OS 2 years - Nivo + Ipili : NR (95% CI 23.2 - NR) - Ipili: 19.1% (95% CI 10.3 - NR) - HR: 0.52 (95% CI 0.24 - 1.12) P=0.09	N/A for sub-groups
4	C. Robert 2, 2015	CheckMate 066	III	Multicenter Masking: Double (Participant, Investigator) Randomized: fully automated interactive voice- response system. Concealment: unclear Controlled (cross-over are inopen-label chemo to nivo) 1:1	T: Nivolumab 3mg/kg IV Q2W C: Dacarbazine	OS	PFS, ORR	148	Nivo: 104 Decarbazine: 114 =>(Total: 218)	Nivo:106 Decarbazine: 94 =>(Total: 200)	Total: 16.7 Median: - Nivo: 8.9 - Decarbazine: 6.8	N/A for sub-groups	*Nivo Versus Decarbazine Age>=65 - <75 Median OS - Nivo: 16/77 (event/total), N.A - Decar: 30/74 (event/total), 11.70 (95% CI 9.33 - 15.8) - HR: 0.44 (95% CI 0.24 - 0.8) Age>=75 Median OS - Nivo: 6/27 (event/total), NA - Decar: 26/40 (event/total), 6.64 (95% CI 4.86 - 9.33) - HR: 0.25 (95% CI 0.1 - 0.61) Age<65 - Median OS - Nivo : 28/106 (event/total), NA - Decar: 40/94 (event/total), 11.17 (95% CI 9.17 - NA) - HR: 0.52 (95% CI 0.32 - 0.85)	N/A for sub-groups

Table 1. Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis. Abbreviations: OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival, RFS: Recurrence Free Survival. ORR: Objective Response Rate. HR: Hazard Ratio and CI: Confidence Interval.

IV. Conclusion générale

Le mélanome métastatique reste très fréquent chez la personne âgée. Alors que le traitement de cette affection a connu une innovation considérable, son usage dans cette frange de la population soulève plusieurs questionnements. Du fait de l'immunosénescence, les mécanismes cellulaires inhérents à la reconnaissance des ligands présents à la surface des cellules tumorales et la transduction des données au sein de la cellule T peuvent se voir compromis. Les inhibiteurs de checkpoints ciblent justement ces mécanismes cellulaires sénescents d'où l'incertitude quant à leur efficacité sur les personnes âgées. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'études prospectives évaluant exclusivement les immunothérapies dans cette frange de la population.

Le but de cette thèse a été de réunir toutes les études cliniques de phase II et III présentant un haut niveau de preuve scientifique et d'en extraire les données sur les personnes de plus de 65 ans. Ainsi nous avons pu, aussi bien par l'analyse de la revue systématique de la littérature que par la méta-analyse, apporter des arguments favorables à l'utilisation des anti-PD 1 Nivolumab ou Pembrolizumab chez la personne âgée. Cependant, du fait de l'addition de leur effets indésirables, leur association avec les anti-CTLA 4 semble plus à risque lorsqu'elles sont utilisées chez les personnes les plus fragiles. Ainsi, ces associations devront être discutées au cas par cas. Les évaluations onco-gériatriques, le *performance status* ECOG, les échelles de Karnofsky et de Balducci pourraient aider le clinicien à décider de la thérapie adéquate en fonction de l'état général et l'activité quotidienne des patients. A noter que le petit nombre d'essai clinique inclus dans la méta-analyse limite l'interprétation des données et nous empêche de tirer des conclusions définitives. C'est pour ça que d'autres études cliniques incluant exclusivement des personnes âgées devront ainsi être réalisées afin de renforcer les conclusions de ce travail. L'analyse des données de vraies vie multicentriques permettrait également d'évaluer à la fois la tolérance et l'efficacité de ces molécules dans cette population.

V. Bibliographie

1. Piérard-Franchimont C, Piérard GE. [Le mélanome du sujet âgé]. *Rev Med Liege*. 2011;66(1):34-40.
2. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob J-J, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):15003.
3. Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Fonseca E. Melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. juill 2019;110(6):434-47.
4. Cours [Internet]. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_53/site/html/1.html
5. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *The Lancet*. 2007;370(9586):528-37.
6. Wong DJ, Ribas A. Targeted Therapy for Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:251-262.
7. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3961-8.
8. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795-804.
9. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1817-28.
10. Nikodoc sur Twitter : « #DocToC H35a venu pour Sd grippal (bronchite), j'me pose une question sur la lésion dépigmentée de l'épaule G...intérêt avis dermato ? Il ne sait pas si elle évolue, pense qu'elle est là depuis cet été. Aucun relief. <https://t.co/vliUVIC07Z> » / Twitter [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://twitter.com/nikodoc/status/1080441401375182848>
11. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473-86.
12. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467-77.
13. Ni L, Dong C. New B7 family checkpoints in human cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(7):1203-11.
14. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*. 2006;90:51-81.

15. Brunner MC, Chambers CA, Chan FK, Hanke J, Winoto A, Allison JP. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation. *J Immunol.* 1999;162(10):5813-20.
16. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer.* 2007;110(12):2614-27.
17. Wolchok JD, 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.* 2010;11(2):155-64.
18. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing Tremelimumab with standard-of-Care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):616-22.
19. 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.
20. Daud A, Ribas A, Robert C, Hodi FS, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):9005-9005.
21. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
22. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
23. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):122-33.
24. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006-17.
25. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in previously untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
26. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-82.
27. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.

28. Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467(7315):596-9.
29. Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):8509-8509.
30. Kefford R, Arkenau H, Brown MP, Millward M, Infante JR, Long GV, et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):8503-8503.
31. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(26):3205-11.
32. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9839):358-65.
33. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.
34. 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.
35. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
36. 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.
37. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406-17.
38. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2283-9.
39. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):161-9.

40. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
41. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84.
42. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-37.
43. Sunderkötter C, Kalden H, Luger TA. Aging and the skin immune system. *Arch Dermatol*. 1997;133(10):1256-62.
44. Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, de Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1197:158-65.
45. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-Cell populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5347-56.
46. Hegde UP, Chakraborty N, Mukherji B, Grant Kels JM. Metastatic melanoma in the older patient: immunologic insights and treatment outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(2):185-93.
47. Hurez V, Padrón ÁS, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts: Ageing and cancer immunotherapy. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):53-63.
48. Shimada Y, Hayashi M, Nagasaka Y, Ohno-Iwashita Y, Inomata M. Age-associated up-regulation of a negative co-stimulatory receptor PD-1 in mouse CD4+ T cells. *Exp Gerontol*. 2009;44(8):517-22.
49. Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, Johnpulle RAN, Rubin K, Rubinstein SM, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *The Oncologist*. 2017;22(8):963-71.
50. Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, Falandry C, Amini-Adlé M, Thomas L, et al. Association of immunotherapy with overall survival in elderly patients with melanoma. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):82.
51. Friedman CF, Horvat TZ, Minehart J, Panageas K, Callahan MK, Chapman PB, et al. Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):10009-10009.
52. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10105):1853-62.

53. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 17 2019;381(16):1535-46.
54. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):807-39.

VU

NANCY, le **10 août 2020**
Le Président de Thèse

NANCY, le **09 septembre 2020**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11356C**

NANCY, le **15 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Introduction : L'usage des immunothérapies à base d'anti-*programmed death* (PD)-1 et anti *cytotoxic T-lymphocyte antigen* (CTLA)-4 dans le traitement des mélanomes métastatiques a permis d'améliorer la survie globale et la survie sans progression au sein d'une population de patient de tout âge confondu. Alors que leur utilisation est devenue universelle, très peu de données sont disponibles sur la sécurité et l'efficacité de ces traitements chez la personne âgée. Le travail de cette thèse a cherché à récolter toutes les données issues des essais cliniques de haut grade afin de répondre à cette question.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse basée sur les critères *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) en interrogeant les bases de données (MEDLINE, COCHRANE et GOOGLE SCHOLAR) avec des mots clés MeSH et avons récolté toutes les études cliniques de phases II et III publiées de Janvier 2010 à Mars 2020 sans restriction de langue. Tous les articles contenant des données cliniques qualitatives et/ou quantitatives sur les personnes âgées de plus de 65 ans ont été sélectionnés puis évalués pour leur efficacité et sécurité.

Résultats : Onze publications ont été sélectionnées pour la revue systématique de la littérature et 5 pour la méta-analyse pour un total de 5514 patients dont un tiers a plus de 65 ans. Le Hazard Ratio (HR) pour la survie globale était de 0.65 pour les patients traités par anti-PD-1 (95% IC, 0.53 - 0.80, I²=0%, P=0.74) versus anti-CTLA-4 (95% IC, 0.54 - 0.78, I²=0%, P=0.55) quel que soit l'âge. Les patients âgés avaient une survie sans progression prolongée (HR : 0.54, 95% IC, 0.45 - 0.65, I²=0%, P=0.60) par rapport aux sujets jeunes (HR : 0.57, 95% IC, 0.49 - 0.66, I²=0%, P=0.94). L'usage d'une immunothérapie était préférable à celle d'une chimiothérapie classique pour les patients âgés en termes de survie globale (HR : 0.50, 95% IC, 0.37 - 0.69, I²=41%, P=0.18) et (HR : 0.80, 95% IC, 0.36 - 1.76, I²=86%, P=0.57) respectivement. Cependant, l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4 était plus favorable chez une population plus jeune (HR : 0.48, 95% IC, 0.38 - 0.62, I²=02, P<0.85) que chez les personnes plus âgées (HR : 0.63, 95% IC, 0.47 - 0.85, I²=24%, P=0.25). Les données de sécurité spécifiques pour les personnes âgées ne pouvaient être extraites de la littérature.

Conclusion : Un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans progression a été observé pour les anti-PD-1 utilisé en monothérapie mais sans bénéfice supplémentaire lorsqu'ils sont associés aux anti-CTLA-4 chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Du fait de la potentialisation des effets secondaires, seuls les anti-PD-1 seraient à utiliser chez les personnes âgées les plus fragiles.

TITRE EN ANGLAIS :

A systematic literature review and meta-analysis to investigate effectiveness and safety of immunotherapy to treat elderly patients with malignant melanoma

THESE :

MEDECINE GENERALE – ANNEE 2020

Mots clés :

Mélanome métastatique, Personnes-âgées, Immunothérapie, anti-PD-1 et anti-CTLA-4

INTITULE ET ADRESSE :

9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex