



u fr  
**SMP** Sciences médicales & pharmaceutiques  
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

# **Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'ipilimumab dans le traitement du mélanome**

**Charles MARCUCCI**

UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques de Besançon

5<sup>eme</sup> semestre – UE « Pharmacie Clinique »

Encadrement : Dr Virginie NERICH – MCU-PH



# Table des matières

I. INTRODUCTION .....	5
II. PATIENTS ET METHODE .....	6
II.1. DESIGN DE L'ETUDE .....	6
II.2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION .....	6
II.3. COLLECTE DES DONNEES .....	7
II.4. ANALYSE STATISTIQUE .....	9
III. RESULTATS .....	9
III.1. SELECTION DES PATIENTS .....	9
III.2. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS .....	9
III.3. TRAITEMENT PAR IPILIMUAMB .....	11
III.4. TOLERANCE .....	11
III.4.1. TOUS GRADES CONFONDUS .....	12
III.4.2. GRADES III et IV .....	12
III.5. SURVIE GLOBALE .....	13
IV. DISCUSSION ET CONCLUSION .....	14
V. BIBLIOGRAPHIE .....	16

## Liste des figures

EFFECTIF DES PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES PRESENTES.....	12
SURVIE GLOBALE, EN FONCTION DE LA LIGNE DE TRAITEMENT, ESTIMEE SELON KAPLAN-MEIER ..	14

## Liste des tableaux

SYNTHESE DES ETUDES PIVOTALES DES IMMUNOTHERAPIES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME.....	8
CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS LORS DE LEUR PREMIERE CURE D'IPILIMUMAB .....	10
CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT PAR IPILIMUMAB .....	11
EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES A L'ADMINISTRATION D'IPILIMUMAB .....	13

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.  
Je remercie Mme le Docteur Virginie NERICH pour m'avoir aidé à la réalisation de ce mémoire

## L'INTRODUCTION

Le mélanome est un cancer qui touche les mélanocytes. Le mélanome cutané est le plus fréquent des mélanomes (1). En France, en 2015, ce dernier représente le 8<sup>ème</sup> cancer en termes d'incidence chez l'homme et le 6<sup>ème</sup> chez la femme. Chez l'homme, l'incidence a augmenté de 4,7% chaque année entre 1980 et 2012, alors que chez la femme l'augmentation a été de 3,2%. Ceci s'explique en partie par l'augmentation de l'exposition solaire, en lien avec l'impact social du bronzage et un mode de vie orienté vers les activités de plein air. La survie nette à 5 et 10 ans, entre 2005 et 2010, est respectivement de 91% et 84%.

Le traitement du mélanome cutané dépend de son stade, de sa résecabilité, de la localisation des métastases le cas échéant, et de la présence de la mutation du gène BRAF (2, 3). Il repose sur l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et/ou des inhibiteurs de BRAF (proto-oncogène impliqué dans la voie de signalisation intracellulaire KRAS-MAPkinase) (4). L'European Society for Medical Oncology a publié un référentiel pour la prise en charge des mélanomes (5). Pour le traitement du stade I, la prise en charge est uniquement chirurgicale. Pour le stade II, la prise en charge repose sur une chirurgie, associée à un traitement adjuvant par interféron alpha. Concernant le stade III, le traitement comporte une exérèse de la lésion initiale, associée à un curage ganglionnaire, un traitement adjuvant par interféron alpha, une chimiothérapie et une radiothérapie. Pour le stade III non résecable et le stade IV, la prise en charge associe une exérèse des métastases, une radiothérapie, un traitement par inhibiteur de BRAF et/ou immunothérapie.

L'arrivée des immunothérapies a permis une amélioration de la survie. Les inhibiteurs de BRAF, tel que le vemurafenib ou le cobimetinib, sont des thérapies ciblées orales utilisées dans le traitement des mélanomes avancés et métastatiques présentant une mutation du gène BRAF (7, 8). La médiane de survie globale sous vemurafenib est de 13,6 [12,0 – 15,2] contre 9,7 [7,9 – 12,8] mois dans le groupe témoin. L'amélioration de la survie est liée à l'utilisation des immunothérapies. Contrairement à la chimiothérapie, l'immunothérapie a un mode d'action spécifique : elle stimule le système immunitaire contre les cellules cancéreuses afin de permettre à celui-ci de les détruire (8). Leur arrivée, à partir de 2007, et précisément de l'ipilimumab a révolutionné la prise en charge du mélanome avec une amélioration de la survie sans progression (Tableau I). L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui cible le CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) et qui permet de réactiver la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (8, 9). En Août 2014, l'arsenal

thérapeutique se renforce avec l'arrivée du pembrolizumab disponible à l'aide d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), puis du nivolumab en Octobre de cette même année. Ces molécules peuvent être utilisées dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable de stade III ou métastatique (stade IV) ne présentant pas de mutation BRAF dès la première ligne de traitement ou présentant une mutation BRAF ayant échappé à un inhibiteur BRAF ou présentant une contre-indication aux alternatives thérapeutiques. Ces deux molécules ciblent le PD-1 et permettent de réactiver la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (10).

Les immunothérapies s'accompagnent d'effets indésirables immunologiques liés à une activation excessive du système immunitaire (11). Les plus fréquents affectent la peau, le système digestif et le système endocrinien (8, 10, 12).

L'évaluation du profil de tolérance de l'ipilimumab, en pratique courante, est important pour une prise en charge optimale des patients. La tolérance a été évaluée lors de l'essai pivotale mais pas en pratique courante.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la tolérance et de l'efficacité de l'ipilimumab, en pratique courante, dans le traitement du mélanome.

## **II.PATIENTS ET METHODE**

### **II.1.DESIGN DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers médicaux et du logiciel de prescription régionale Bonne Pratique de Chimiothérapie (BPC).

### **II.2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION**

Les patients inclus sont ceux présentant un mélanome, de stade III non résecable ou de stade IV dans la région Franche-Comté, qui ont été traités entre Août 2008 et Avril 2017. Ils ont reçu au moins une cure d'ipilimumab dans le cadre de leur l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les patients exclus sont ceux qui sont traités par ipilimumab dans une autre indication que le mélanome, et traités en dehors du cadre de AMM (tel que l'ipilimumab associé à une chimiothérapie, immunothérapie ou un traitement par anti-BRAF).

### II.3.COLLECTE DES DONNEES

Afin de répondre à notre objectif, les données suivantes ont été collectées dans les dossiers médicaux et dans le logiciel de prescription BPC :

- Les informations générales sur le patient : son sexe, sa date de naissance, ses antécédents familiaux et personnels son poids lors de la première cure, la date des dernières nouvelles et son statut (vivant ou décédé). ;
- Les caractéristiques du mélanome: la localisation, date de diagnostic initial, métastatique d'emblée ou non, la présence d'une mutation BRAF, la/les localisation(s) de la/des métastase(s). ;
- Le traitement du cancer : le nombre de lignes antérieurs au stade avancé ou métastatique, la date de début et de fin de chaque ligne de traitement, la raison du changement de ligne. ;
- L'immunothérapie : l'inclusion dans un essai clinique, s'il y a des thérapeutiques associées, l'existence d'une contre-indication à l'utilisation de la molécule, la date d'initiation, la posologie, le nombre d'administration, le statut de l'immunothérapie, la date de fin de traitement si cela est applicable. ;
- Les effets indésirables : son grade, la date de début et de fin, son évolution, sa gravité, sa prise en charge et la mise en place ou non d'un traitement préventif.

**Tableau I : Synthèse des études pivotales des immunothérapies utilisées dans le traitement du mélanome**

	Ipilimumab			Pembrolizumab			Nivolumab	
Essai clinique	MDX010-20 (8)			KEYNOTE-006 (10)			CheckMate 066 (10)	
Design de l'étude	Double aveugle randomisé							
Traitement	* G I : gp100 seul (132 patients) * G II : ipilimumab 3 mg/kg, 4 injections +gp100 (380 patients) * G III : Ipilimumab seul 3mg/kg 4 injections (131 patients)			* G I : ipilimumab 3mg/kg 4 injections (256 patients) * G II : pembrolizumab 10mg/kg toutes les 3 semaines (277 patients) * G III : pembrolizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines (278 patients)			* G I : dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines (205 patients) * G II : nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines (206 patients)	
Stade du mélanome	III non résecable ou IV							
Critères de jugement	Survie globale			Survie sans progression			Survie sans progression	
Principal	Tolérance			Tolérance			Tolérance	
Secondaire								
Survie	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II
Durée (mois)	6,4	10	10,1	2,8	5,5	4,1	2,2	5,1
Hazard Ratio	-	0,68	0,66	-	0,58	0,58	-	0,43
[Intervalle de Confiance]					[0,46 – 0,72]	[0,47 – 0,72]		[0,34 – 0,56]
p		<0,001	0,003		<0,001	<0,001		<0,001
Tolérance								
EI tout grade, n (%)	128 (97,0)	347 (98,4)	127 (96,9)	221 (79,5)	202 (72,9)	187 (73,0)	193 (93,2)	194 (94,6)
Dermatologique	57 (43,5)			157 (28,3)			88 (42,7)	
Gastro-intestinale	38 (29,0)			161 (29,0)			102 (49,5)	
Endocrine	10 (7,6)			82 (14,8)			0 (0,0)	
EI grade III-IV, n (%)	4 (3,0)	39 (10,3)	19 (14,5)	37 (13,3)	28 (10,1)	51 (19,9)	70 (34)	78 (38)
Dermatologique	2 (10,5)			0 (0,0)			2 (2,6)	
Gastro-intestinale	10 (52,6)			22 (27,8)			3 (3,8)	
Endocrine	5 (26,3)			3 (3,8)			0 (0,0)	



## II.4. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives ont été définies par leur moyenne, l'écart-type ainsi que leurs valeurs extrêmes [minimum – maximum]. Les variables qualitatives ont été décrites par leur nombre ainsi que leur fréquence (n (%)). Tous les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS® version 9.4 et le seuil de significativité (p) a été fixé à 0,05.

La survie globale est définie comme le temps entre la première injection d'ipilimumab et le décès du patient (toutes causes confondues). La survie globale a été estimée à partir de la méthode de Kaplan-Meier.

## III. RESULTATS

### III.1. SELECTION DES PATIENTS

Soixante-six patients ont reçu un traitement par ipilimumab sur le CHRU de Besançon. Dix-sept patients sont exclus car ils ont reçu l'ipilimumab associé à une chimiothérapie, une immunothérapie et/ou une thérapie ciblée. L'étude a donc été réalisée sur 49 patients.

### III.2. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

La proportion d'homme (61,2%) est plus importante que celle de femme (Tableau II). Chez 8 patients, on retrouve des antécédents personnels de cancer autre que le mélanome (16,3%). Chez 11 patients, on retrouve un antécédent familial de cancer autre que mélanome (22,5%). L'âge moyen au diagnostic, initial et métastatique, est respectivement de  $59 \pm 11$  [23 – 78] et  $62 \pm 10$  [28 – 79] ans. Le délai moyen de progression, entre le diagnostic initial et métastatique, est de  $40,2 \pm 50,8$  [0,0 – 198,6] mois.

La majorité des patients traités présente un mélanome de stade IV (93,9%), lors de leur première cure d'ipilimumab, et ne présente pas de mutation BRAF (78,7%). Les trois localisations métastatique les plus fréquentes sont ganglionnaires (55,1%), les pulmonaires (53,1%) et cérébrales (24,5%).

**Tableau II : Caractéristiques générales des patients lors de leur première cure d'ipilimumab**

Nombre de patients (%)	n = 49 (100,0)
Sexe, n (%)	
Masculin	30 (61,2)
Féminin	19 (38,8)
Age lors du diagnostic initial, ans	
Moyenne $\pm$ écart-type [minimum – maximum]	59 $\pm$ 11 [23 – 78]
Age lors du diagnostic métastatique ou avancé, ans	
Moyenne $\pm$ écart-type [minimum – maximum]	62 $\pm$ 10 [29 – 79]
Délai entre le diagnostic initial et le diagnostic métastatique, mois	
Moyenne $\pm$ écart-type [minimum – maximum]	40,4 $\pm$ 50,8 [0,0 – 198,6]
Antécédents personnels, n (%)	
Autre cancer	8 (16,3)
Maladie auto-immune	2 (4,1)
Mélanome	1 (2,0)
Antécédents familiaux, n (%)	
Non renseigné	22 (44,9)
Autre cancer	11 (22,4)
Mélanome	3 (16,3)
Stade, n (%)	
III non résécable	3 (6,1)
IV	46 (93,9)
Mutation BRAF, n (%)	
Non	37 (78,7)
Oui	1 (2,1)
Non recherché	11 (22,4)
Localisation des métastases, n (%)	
Ganglionnaire	27 (55,1)
Pulmonaire	26 (53,1)
Hépatique	15 (30,6)
Cérébrale	12 (24,4)
Sous cutanée et cutanée	7 (14,3)
Surrénalienne	3 (6,1)
Osseuse	4 (8,2)
Cardiaque	1 (2,0)
Nombre de ligne précédant l'ipilimumab, n (%)	
0	29 (59,2)
1	9 (18,4)
2	9 (18,4)
3	2 (4,1)
Si applicable traitement précédant l'ipilimumab	
Dacarbazine	12 (24,5)
Fotemustine	13 (26,5)
Temozolomide	3 (6,1)
Pembrolizumab	2 (4,1)
Inhibiteur BRA	1 (2,0)
Interferon alpha	1 (2,0)

Abréviations: n= nombre de patients ; % = pourcentage

### III.3.TRAITEMENT PAR IPILIMUMAB

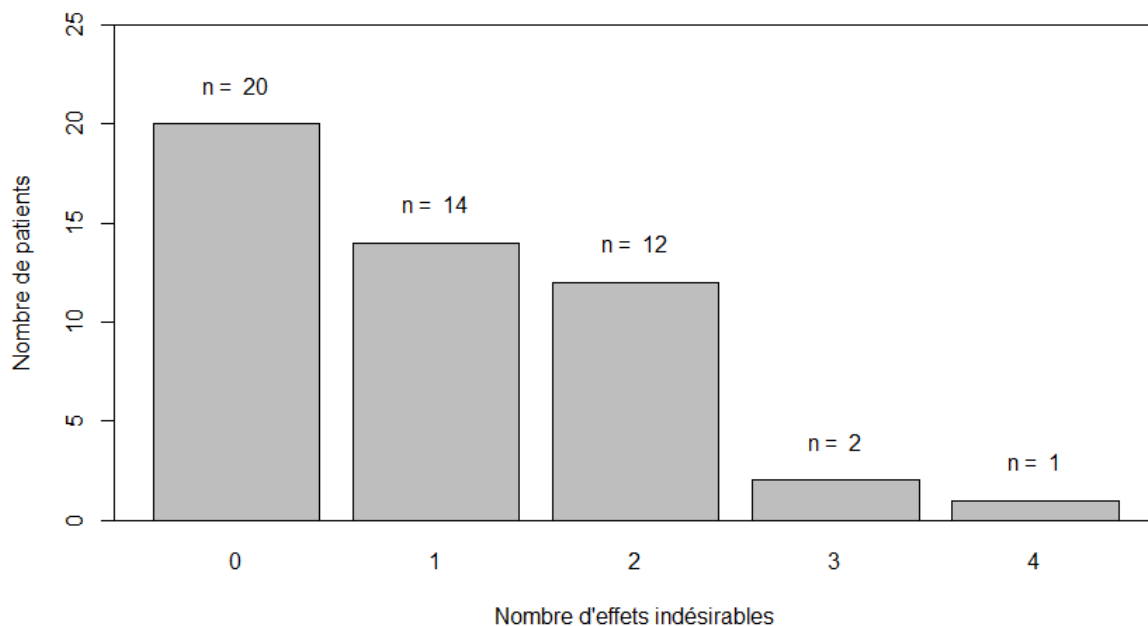
Pour plus de la moitié des patients (59,2%), l'ipilimumab est la première ligne de traitement reçu (Tableau III). Parmi les 49 patients, sauf exception (98%), la posologie était de 3 mg/kg. Plus de 70% des patients ont reçu 4 injections. La durée d'un traitement, est de  $55,8 \pm 23,9$  [1,0 – 130,0] jours. Les 30% de cures incomplètes sont dues à 2 événements : la progression de la pathologie ou le décès du patient. Ces deux événements sont responsables de l'arrêt, précoce, du traitement pour 10 patients sur les 15 n'ayant pas reçu un traitement complet.

**Tableau III : Caractéristiques du traitement par ipilimumab**

	Ipilimumab N = 49 (100,0)
Posologie, n (%)	
3 mg/kg	48 (98,0)
10 mg/kg	1 (2,0)
Nombre de cure, n (%)	
1	5 (10,2)
2	5 (10,2)
3	5 (10,2)
4	34 (69,4)
Intercure, jours	
Moyenne $\pm$ écart-type [minimum - maximum]	15,5 $\pm$ 5,7 [1,0 – 32,5]
Durée du traitement, jours	
Moyenne $\pm$ écart-type [minimum-maximum]	55,8 $\pm$ 23,9 [1,0 – 130,0]
Raison de l'arrêt anticipé, n(%)	
Progression de la pathologie	5 (33,3)
Décès	5 (33,3)
Choix du patient	2 (13,3)
Effets indésirables	2 (13,3)

### III.4.TOLERANCE

La majorité des patients (98%) ont présenté au moins un effet indésirable (Tableau IV). Il y a eu  $1 \pm 1$  [0 – 4] effets indésirable par patient (Figure 2).



**Figure 1 : Effectif des patients en fonction du nombre d'effets indésirables présentés**

#### III.4.1. TOUS GRADES CONFONDUS

La majorité des effets indésirables sont digestifs (45,8%). Les diarrhées (63,6%), la colite « MICI-Like » (18,2%) et les vomissements (9,1%) sont les événements les plus fréquents. Les effets indésirables cutanés représentent 22,9% des effets indésirables. Le rash étant la complication principale (63,6%) de la sphère cutanée.

#### III.4.2. GRADES III et IV

On retrouve une majorité d'effets affectant le tractus digestif (85,7%). La colite « MICI-Like » (50%), les diarrhées (33,3%) et les vomissements (16,7%) sont les 3 événements rapportés lors de cette étude.

L'effet indésirable de grade III ou IV, n'affectant pas le tractus gastro-intestinal, est la fatigue retrouvée chez un patient.

**Tableau IV Effets indésirables associés à l'administration d'ipilimumab**

	Effets indésirables n = 48 (100,0)	
	Tous grades confondus	Grade III-IV
Tous, n (%)	48 (97,9)	7 (14,3)
Gastro-Intestinale	<b>22 (45,8)</b>	<b>6 (85,7)</b>
Diarrhée	14 (63,6)	2 (33,3)
Colite "MICI-like"	4 (18,2)	3 (50,0)
Vomissement	2 (9,1)	1 (16,7)
Douleur abdominale	1 (4,5)	0 (0,0)
Constipation	1 (4,5)	0 (0,0)
Endocrine	<b>7 (14,6)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hypothyroïdie	3 (42,7)	
Hyperthyroïdie	1 (14,3)	
Hypophysite	3 (42,9)	
Cutanée	<b>11 (22,9)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Rash	7 (63,6)	
Prurit	2 (18,2)	
Erythème	1 (9,0)	
Rosacé	1 (9,0)	
Toxidermie	1 (9,0)	
Généraux	<b>5 (10,4)</b>	<b>1 (14,3)</b>
Symptôme de type grippe	2 (40,0)	
Céphalée	1 (20,0)	
Fatigue	1 (20,0)	1 (100,0)
Bouffée de chaleur	1 (20,0)	
Hépatique	<b>1 (2,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hépatite	1 (100,0)	
Hématologique	<b>1 (2,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hyperéosinophilie	1 (100,0)	
Neurologique	<b>1 (2,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Céphalée Occipitale	1 (100,0)	

### III.5.SURVIE GLOBALE

Sur les 49 patients suivis seulement 19 sont toujours en vie lors de la date de point. La médiane de survie, toutes lignes confondues, est de 24,4 [8,9 – /] mois (Figure 3). Pour les patients traités en première ligne, elle est de 26,3 [8,9 – /], ceux traités en seconde ligne, ou plus, elle est à 11,7 [4,7 – /] mois.

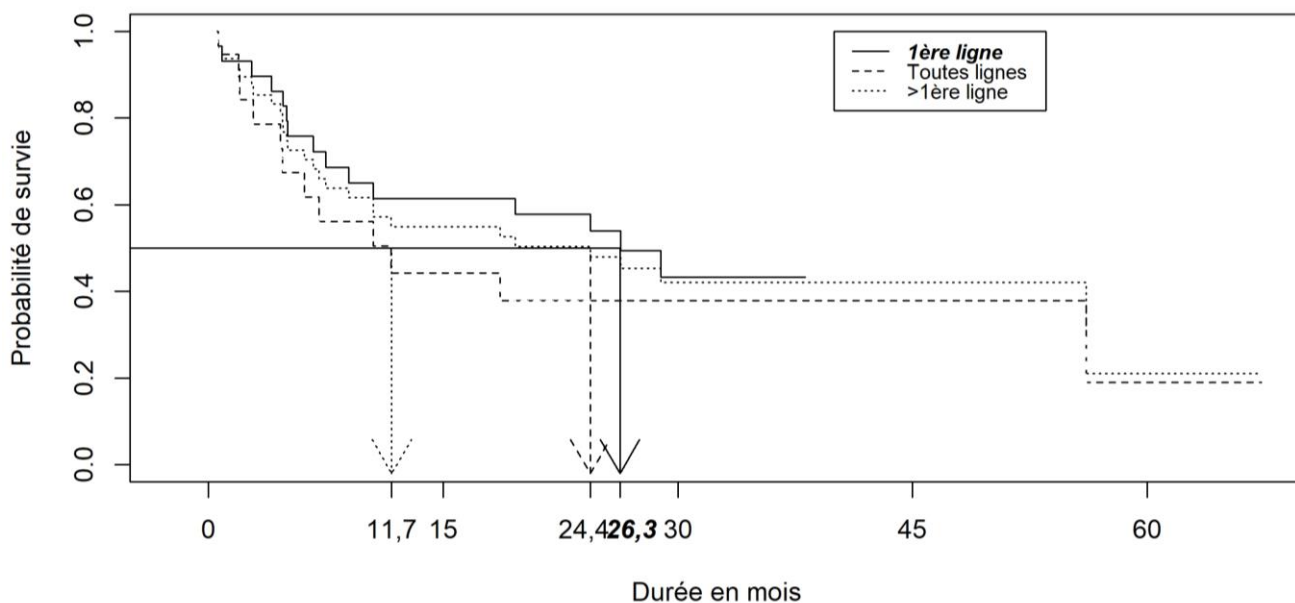


Figure 2 : Survie globale, en fonction de la ligne de traitement, estimée selon Kaplan-Meier

#### IV.DISCUSSION ET CONCLUSION

Actuellement les immunothérapies sont de plus en plus utilisées dans le traitement du mélanome. Elles ont permis une amélioration de la survie importante. Mais ces nouvelles thérapeutiques ont aussi un profil de tolérance qui leur est spécifique. La connaissance de ce profil de tolérance, ainsi que sa prise en charge, est importante en pratique courante. Les effets indésirables peuvent entraîner des handicaps ou l'arrêt du traitement. Ces événements diminuent la qualité, et l'espérance, de vie des patients. L'ipilimumab étant la première immunothérapie disponible en pratique courante, nous avons plus de recul que sur les autres molécules. Nous avons donc réalisé une évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'ipilimumab en pratique courante.

Dans l'étude sur la pratique bisontine la majorité des patients ont reçu l'ipilimumab en première ligne, dans le cadre d'un mélanome de stade IV et ne présentaient pas de mutation BRAF. L'ipilimumab a été administré à la dose de 3 mg/kg pendant 4 cures pour la majorité des patients. Les patients de l'étude pivotale, ont reçu l'ipilimumab dans le cadre d'un mélanome mais, au minimum, en seconde ligne métastatique. La population de l'étude de la pratique bisontine et celle de l'étude pivotale ne sont donc pas comparable car l'ipilimumab n'est pas utilisé au même moment dans la prise en charge de la pathologie. L'étude de Hodi et

all compare le nivolumab associé à l'ipilimumab à l'ipilimumab seul (13). L'ensemble des patients randomisés dans le bras ipilimumab seul ont reçu l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg, en première ligne métastatique. La majorité des patients ne présentaient pas de mutation BRAF. Les patients présentant des tumeurs cérébrales n'étaient pas inclus dans l'étude. C'est la seule différence entre l'étude des pratiques bisontines et cette étude. La population de l'étude Hodi et al est la plus proche de celle de notre étude. Nous ne pouvons comparer d'un point de vue statistique les patients des 2 études car nous n'avons pas accès aux données de l'étude.

Le critère principal de cette étude est la tolérance du traitement. Dans notre étude, la majorité des patients ont présenté au moins un effet indésirable (97,9%). Ce résultat est différent de celui de l'étude de Hodi et al (13). Seulement 93,5% de la population du bras ipilimumab seul ont présenté des effets indésirables. Pour les effets indésirables de grade III-IV, l'étude de Hodi et al on retrouve 19,7% d'effets indésirables alors que dans l'étude des pratiques bisontines qui retrouve 14,5%. Il y a une prédominance d'effets indésirables à localisation digestive, 70% pour l'étude de Hodi et al et 85,7% pour l'étude des pratiques bisontines. Le critère secondaire de l'étude est la survie globale. Cette dernière est de 24,4 mois alors que dans l'étude, elle est supérieure à 24 mois (survie globale à 2 ans 53,6% [38,1 – 66,8]). La survie globale dans l'étude pivotale est de 10,1 mois. La différence observée avec la survie de l'étude pivotale est liée au fait que les deux groupes ne sont pas comparables et que dans notre étude sur la pratique bisontine, et celle de Hodi et al, les patients ont pu recevoir d'autre thérapeutique en cas de progression de leurs pathologies (8, 13).

En conclusion l'ipilimumab, en pratique courante, se révèle être aussi bien toléré, tous grades confondus, que ce qui est attendu dans la littérature (8,13). La survie observée est différente de celle de l'étude pivotale mais son utilisation en première ligne permet une augmentation de la survie globale et donc la possibilité d'utiliser d'autres immunothérapies en cas de progression. L'ipilimumab n'est pas la seule molécule utilisable en pratique courante, dans le traitement du mélanome, il sera donc utile d'étudier la tolérance et l'efficacité des autres immunothérapies.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. Les Données INCA, éditeur. Les cancers en France. 2015<sup>e</sup> éd.
2. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané. 2012.
3. INCa. Mélanome cutané métastatique - Synthèse. Collection Avis & Recommandations; 2013.
4. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 juin 2002;417(6892):949-54.
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26(suppl 5):v126-32.
6. Busser B, Leccia MT, Gras-Combe G, Bricault I, Templier I, Claeys A, et al. Identification of a Novel Complex BRAF Mutation Associated With Major Clinical Response to Vemurafenib in a Patient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 1 déc 2013;149(12):1403.
7. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1867-76.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
9. Brunet J-F, Denizot F, Luciani M-F, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M-G, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*. 16 juill 1987;328(6127):267-70.
10. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
11. Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician: IMMUNOTHERAPY TOXICITY AND THE EMERGENCY PHYSICIAN. *Emerg Med Australas*. avr 2017;29(2):245-51.
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
13. 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 multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. nov 2016;17(11):1558-68.
14. Reilley MJ, Bailey A, Subbiah V, Janku F, Naing A, Falchook G, et al. Phase I clinical trial of combination imatinib and ipilimumab in patients with advanced malignancies. *J Immunother Cancer* [Internet]. déc 2017 [cité 13 mai 2017];5(1). Disponible sur: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0238-1>