

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE

Par

Fanny MARSAN

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 2020

INDICE DE MASSE CORPORELLE ET REPONSE AU TRAITEMENT
SYSTEMIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME
METASTATIQUE

Président : Madame le Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY :

DIRECTRICE DE THESE ET PRESIDENTE DU JURY : Mme le Professeur Brigitte DRENO

MEMBRES DU JURY :

- Mme le Professeur Brigitte DRENO (PU-PH de dermatologie et vénérologie)
- M. le Professeur David JACOBI (PU-PH d'endocrinologie et diabétologie-nutrition)
- M. le Maître de conférence des université Jean-Michel N GUYEN (Dr en épidémiologie et statistique)
- Mme le Docteur Cécile FRENARD (PH de dermatologie et vénérologie)

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury

Madame le Professeur Brigitte Dreno, directrice de thèse et présidente du jury, je vous remercie d'avoir encadré cette thèse, ainsi que de votre aide et de votre implication sur ce projet qui m'ont été d'un grand secours. Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu m'apporter tout au long de mon internat.

Monsieur le Professeur David Jacobi, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le maître de conférences Jean-Michel Nguyen, je vous remercie de m'avoir épaulé et aidé dans ce travail de thèse ainsi que d'avoir accepté de faire partie du jury.

Madame le Dr Cécile Frenard, tout d'abord merci d'avoir accepté de juger ce travail. Et merci également pour ton apprentissage de tous les jours, pour l'HDJ du vendredi qui rendait la journée plus sympathique, ainsi que pour les histoires croustillantes du café.

Aux autres personnes qui ont participé à cette thèse

A Madame le Dr Clémentine Fronteau et à Emilie Varey vous m'avez énormément aidée dans le recueil des données, je vous remercie d'avoir participé à mon étude, sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour.

A l'équipe de dermatologie du CHU de Nantes

A toute l'équipe paramédicale du service de dermatologie du CHU de Nantes, ce fut un plaisir de travailler avec vous tous.

Aux médecins du service, je vous remercie pour votre apprentissage. Vous avez su chacun apporter des connaissances distinctes qui font la richesse de ce service. Je remercie tout particulièrement le Dr Barbarot pour tes cours que l'on a pu avoir tout au long de ces années. Ainsi qu'aux chefs de cliniques toujours présentes pour aider au travail ou pour se détendre après une dure journée de labeur (Marie, Cécile, Barbara, Charlotte, Sarah)

A mes cointernes de promo Eve et Camille, les Spices Girls, toujours up même dans les moments difficiles, merci d'avoir été là ☺

A mes cointernes de duo d'HDJ, Rominou l'homme au sac, si organisé et si gentil, merci pour ton soutien et tes corrections diverses. Kékile tout sauf molle du genou, merci pour ce magnifique carnet dont je me sers encore ;) et bien sur Casandra, super comparse, je te remercie du fond de mon cœur

A tous mes autres cointernes sans qui la vie aurait été autrement moins drôle toutes ses années et avec qui ça a toujours été un plaisir de travailler : Barbara, Marion, Edouard, Diane, Anouck, Camille, Perrine, Clémence, Marie, Clément, Siham, Marie-Emeline, Noémie, E-P, Marie

Mention spéciale également à Laurie sans qui mon interCHU n'aurait jamais été possible, je t'en serai éternellement reconnaissante.

A tous mes autres cointernes passés :

A Pac et Col mes premiers acolytes en neuro à saint Nazaire, et à Marines, Emeline, Alexandre, Pierre, Marie, Manue, Pauline, Théo, margaux.

A l'équipe d'anapath de La Roche-sur-Yon

Merci à vous de m'avoir si bien accueillie. C'est de loin le meilleur hors-filière que j'ai fait et je ne cesse de vanter votre service. Et merci Didier pour m'avoir fait découvrir le premier étoilé de ma vie.

Au service de dermatologie du CHU de Grenoble

J'y suis allée au moment adéquat, j'ai énormément appris et pour cela je ne vous remercierai jamais assez.

A mes amis du lycée, Même si l'on se voit moins souvent, les indénombrables souvenirs qu'on a passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire à tout jamais (sans être mélodramatique)

Malu, ma belle je regarderai tous tes films quand tu seras une actrice renommée

Cam et Géraud, je vous souhaite tout le bonheur du monde dans votre mariage

Alex, ça fait un moment qu'on n'a pas vu l'éléphant, et crois-moi c'est pas plus mal ;)

Mélu, ton tact et toi vous me manquez. Julie j'ai hâte de faire une petite sauterie avec toi et tous les autres au nouvel an

Aux amis nantais

Zoé, une fois n'est pas coutume, je te le redis, sans toi au début de l'internat ça aurait été vraiment vraiment moins bien, merci d'avoir toujours été là dans les soirées comme dans les moments moins marrants, d'avoir ramené Ylan à la coloc, d'être toujours heureuse et souriante, et pour ce fameux rire cochon

Ylanou, il me tarde de retourner à nouveau l'appartement pour le plus grand plaisir d'Adrien, de voir tes photos de Dounia, d'entendre les mecs de chez BB nous raconter que tu es toujours bien accompagné ;)

Charlotte tu m'impressionneras toujours par tes qualités manuelles, j'ai été vraiment RAVIE de faire un petit bout de chemin avec toi, et de faire des doubles birthday party 😊

Adou, je n'oublierai pas notre première soirée à Nantes qui avait si bien commencé à O'Tacos (et ni le lendemain d'ailleurs, ne t'inquiètes pas ce souvenir est gravé dans ma mémoire), qui signa le début d'une longue amitié je l'espère

Oussa, le roi de la night, merci de nous avoir fait découvrir Nantes de nuit au début de l'internat, il me reste des souvenirs pleins de couleurs de ces moments-là. L'ambiance est toujours plus sympa quand tu es là 😊 Merci aussi pour le retro proj qui nous est bien utile au quotidien, Norbit, la Scorpio, et mille autres choses

Paulo le plus beau, toujours partant toujours heureux, toujours des étoiles dans les yeux, jamais de lourdeur non plus (beauauté) ;)

Fredo, jamais bonjour, jamais au revoir mais toujours là quand il faut ou il faut :) vivement l'été prochain pour qu'on puisse retourner au skate parc pour apprendre des nouvelles figures

Alexou, pour toutes tes théories et ton savoir sur environ tous les sujets existants, (dont je ne crois parfois pas un traître mot). Il aura fallu que j'aille à Hendaye sans toi et c'est bien dommage mais partie remise, impossible que je ne vienne pas avec vous la prochaine fois ☺

Anouck et Lucas vous êtes drôles, vous êtes beaux, c'est toujours un vrai plaisir de partager des repas/apéros/mariage/balade avec vous !

Lulu, merci bien pour nous avoir montré cette fabuleuse émission de Glow Up ! Celia, quand tu veux pour la revanche de Quiddich ! Clément, contre mon gré, grâce à toi j'aime enfin les moules et le crabe merci !

Et tous les autres que je suis bien contente d'avoir rencontrés : Fanny toujours pleine d'entrain, Marie et Jo, Felou, Pierrick merci de m'avoir appris à sabrer des bouteilles, Néhémie, Cam et Margaux, Marin, Anne-So merci pour les bouteilles d'eau, Hélène le rayon de soleil, Arthur pour la voiture, Manu, Julien, Nico, Coline

Aux potos de l'externat (best promo ever), avec qui probablement j'ai passé les plus belles années de ma vie

Gom, trop hâte qu'on vive à nouveau à moins de 700km d'écart ! J'vais bientôt avoir le temps d'aller vous voir plus souvent à Lille city, en tous cas merci pour tous ces bons moments passés et à venir, tu es une super amie et chaque moment avec toi est un p'tit bonheur

Flobar38, l'homme aux 3 tétons que je pref, celui qui fait les meilleures photos triple menton, comme tu me l'as si bien fait remarquer tu es l'ami avec qui j'ai probablement bu le plus de bières au bar et ça, ça ce n'est pas rien

Lulu, cette coloc tardive dans ce superbe appart m'a bien fait plaisir ! J'espère que tu vas le garder encore longtemps pour que je puisse venir y dormir quand je rentre !

Dhonthi, toujours un plaisir de te revoir, merci de nous avoir appris à jouer à la scope, au dhontimètre, pour m'avoir parfois hébergée et m'avoir laissée dormir (par terre, mon dos s'en souviendra) dans ton foyer, à la Marsoin et à tant d'autres choses

Justin, Budapest, Cuba, Réunion, Martinique, Bruxelles, on en a fait des voyages ensemble, tout ça pour systématiquement jouer à fesse-moi chez l'habitant en buvant des palinkas. Et ce marcel vert lors de cette superbe soirée à SIOFOKK (tellement triste que tu l'aie perdu...)

Pili (cf Justin), bhaaaah faut bien s'amuser ! Ton grand sourire qui met immédiatement de bonne humeur me manque ! (et j'ai toujours ton kiwi avec moi, je ne l'ai jamais perdu celui-là, par contre le cadre que tu m'avais offert je ne l'ai jamais affiché ;))

Curto, ON DUTY SIR ! Merci beaucoup ++ de me faire briller en société, ça sert à ça les potes ;) j'ai des millions de bons souvenirs qui me reviennent avec toi, toujours chaude pour refaire un voyage contigo

Che l'aviateur et finalement la personne que je connais depuis le plus longtemps (carte Mickey TMT), à toutes les soirées pop qu'on a pu faire et qu'on fera encore. Et pour cette action terrible : *désolée m'sieur j'suis un trou de cul* dont je te serai éternellement reconnaissante et que je suis/serai toujours prête à raconter avec plaisir : D

Moulem, tout est dit... NAN J'DECONNE ! Je sais que t'adores qu'on t'appelle comme ça, mais à cause de toi maintenant les gens m'appellent Fan donc donnant donnant ;) on est les seuls reclus dans l'ouest de la France mais Bordeaux c'est si loin et Paulem on se voit pas assez, tu me manques

Noelle, merci pour tous tes plats à base d'œufs, ils étaient si bon que j'en salive en écrivant

Rémthou, merci de nous l'avoir appris : « la douleur ça fait mal » et v'la ti pas que ton pote jojo s'est ramené à la soirée. C'était sympa la coloc avec toi, en particulier les soirées pendant le confi ;)

Pineco, toi qui croyait en moi en P1 ;) heureuse d'avoir pu partager toutes ces années avec toi, vivement le prochain week-end 100% gre

Titoune, le tennis, la rando, l'initiation ski de rando really really safe, la traversée de la chartreuse de l'enfer... J'attends avec impatience la prochaine fois !

Thib et Anna les randonneurs de l'extrême, hâte de revenir cet hiver pour se faire des sorties skis (j'vous jure j'ai progressé avec mon nouveau matos !) et, bien sûr, de boire de l'énergie 3000

Anne so, Bog, Nono, vraiment une super année cette D4 en votre compagnie avec biggy love, on adore, merci de m'avoir intégrée dans votre team de la déf où vos amis sont tous des perles. Toujours de supers soirées quand on se revoit, même si ce n'est pas assez souvent

Elé, ton panier à crottes et tes débats France Inter, Simon chauffeur de salle avec une *pregunitita*, Elise heureuse de te voir en congrès à chaque fois, Chouff, l'organisateur de parties fines dans ta belle maison et à la Réunion, Tom Bass le leader de cette promo de ouf, Caca, Broch et les symbiotes on s'en souviendra, Marv pour tes monologues où j'ai l'impression d'être une groupie tellement je rie, Dino pour la bière Marsouin qui était très bonne soit dit en passant, Marie Pic Pic super semaine à la Toussuire, Cassou 3.5g, Charmando superyoupyoupyou, Hélène, Fido ce grand homme pour nous avoir fait connaître cette artiste fabuleuse et innovante Lisa Monnay, Régis, Hélène, Johnat, Julie

A ma famille

Papi merci d'avoir pu venir me voir en ce jour si important, de m'avoir accueillie à Saint-Nazaire, de nous avoir amené manger des glaces à La Fraiseria, de nous avoir emmené dans ton grand bateau, pour les parties de jacquet.

Mamie Henriette, merci d'être là et toujours au top, merci pour tout ce que tu nous as appris, merci pour Jurançon et Cauterets, merci pour les voyages en voiture de 10h et les randos en rang d'oignons avec les cousins, pour les parties endiablées des aventuriers du rail (moi aussi je me lève pour mieux voir le plateau maintenant).

A mamie Françoise et grand-père Jean, vous me manquez

A tous les cousins, oncles et tantes, c'est toujours un plaisir de vous revoir. Merci Marie-Agathe d'avoir fait le déplacement. A ma cousine Camille, médecin généraliste pour m'avoir offert mon premier stéthoscope tu es probablement à l'une des origines de mon désir d'avoir voulu faire médecine.

Pap et Mam, Raphalou et Car, je suis tellement fière de faire partie de votre famille si vous saviez. J'aurai un million de choses à dire, mais ce serait bien trop long donc je vais rester sur l'essentiel. Je vous remercie pour votre soutien sans faille durant toutes ces années plus ou moins roses. Et même si je ne le dis jamais, sachez que je vous aime de tout mon cœur.

TABLE DES MATIERES

<u>COMPOSITION DU JURY</u>	p.1
<u>REMERCIEMENTS</u>	p.2
<u>I – INTRODUCTION</u>	p.8
1) LE MELANOME	p.8
<i>A) Définition et épidémiologie</i>	p.8
<i>B) Facteurs de risque</i>	p.9
<i>C) Différents types de mélanome</i>	p.9
<i>D) Diagnostic initial</i>	p.10
<i>E) Stades de progression de la maladie et facteurs pronostics</i>	p.11
<i>F) Bilan d’extension</i>	p.11
<i>G) Traitements actuels</i>	p.12
a- Mélanome de stade I et II.....	p.12
b- Mélanome de stade III.....	p.12
c- Mélanome de stade IV et de stade III non opérable.....	p.13
2- L’OBESITE ET LE SURPOIDS	p.18
<i>A- Définition</i>	p.18
<i>B- Epidémiologie</i>	p.19
<i>C- Physiopathologie de l’obésité</i>	p.20
<i>D- Enjeu majeur de santé publique et complications</i>	p.22
<i>E- Facteur de risque avéré de nombreux cancers</i>	p.24
<i>F- Le paradoxe de l’obésité</i>	p.25
3- OBJECTIF DE LA THESE	p.25
 <u>II – ARTICLE</u>	p.26
 <u>REFERENCES</u>	p.40
 <u>III – ANNEXE : Lettre à l’éditeur</u>	p.43

I- INTRODUCTION :

1) LE MELANOME

A) Définition et épidémiologie

Le mélanome est un cancer de la peau qui se développe aux dépens des mélanocytes, cellules situées dans la couche basale de la peau et qui confère sa coloration à celle-ci. Il se présente le plus souvent comme une lésion de pigmentation noirâtre et anormale par rapport aux nævi du reste du corps. Il apparaît le plus souvent sur peau saine dans 80% des cas, ou plus rarement sur un nævus préexistant.

Il existe environ 132 000 cas de mélanomes cutanés enregistrés chaque année dans le monde (une vingtaine de fois moins que pour les autres types de cancers cutanés), avec un taux d'incidence en 2012 de 10.8/100 000 hommes et 11.0/100 000 femmes.

En France il s'agit de 11 176 nouveaux cas de mélanomes cutanés estimés en 2012 (5429 hommes et 5747 femmes).

L'âge médian au diagnostic était de 64 ans chez la femme et 61 ans chez l'homme en 2012.

Parmi l'ensemble des cancers, le mélanome a la plus forte augmentation d'incidence. Ainsi, une hausse continue a été observée au cours des quatre dernières décennies dans des populations blanches de différents pays du monde. Cette augmentation annuelle, variable selon les pays, est estimée entre 3 et 7 % et tend aujourd'hui à s'amenuiser.

Il se situe au 9e rang des cancers tous sexes confondus (hors « cancers hématologiques ») et représente environ de 3,2 % de l'ensemble des cancers incidents.

C'est un des cancers de la peau les plus agressifs avec le carcinome de Merkel (tumeur cutanée d'origine neuroendocrine que nous ne développerons pas plus dans ce travail). En effet il est responsable de la mort de 1672 personnes par an en France en 2012 (954 hommes et 718 femmes), soit 65 % de la mortalité par cancer de la peau.

Le taux de mortalité standardisé dans le monde était de 1.7/100 000 hommes et de 1.0/100 000 femmes en 2012.

Le mélanome est au 15ème rang des décès par cancer (hors « hématologies malignes ») et représente 1,1 % de l'ensemble des décès par cancer.

L'âge médian au décès était de 69 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme en 2012.

Il reste rare chez l'enfant avec environ 50 cas/an.

B) Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risques évitables comme l'exposition solaire dans l'enfance et tout au long de sa vie mais également des facteurs de risques immuables à chaque individu : un phototype clair (caractéristique de chaque individu se définissant par sa couleur de peau, des yeux et des cheveux, capacité à bronzer ou à avoir des coups de soleil et présence ou non d'éphélides), la présence d'un grand nombre de nævi et a fortiori de nævi atypiques, la présence de certains gènes pourvoyeurs type CDKN2A.

D'autres facteurs de risques extrinsèques sont débattus comme c'est le cas pour l'obésité.

C) Différents types de mélanome

Le mélanome superficiel extensif ou SSM (pour Superficial Spreading Melanoma) est la forme la plus commune de mélanome des populations caucasiennes et correspond à plus de 70 à 80% des cas détectés. Son développement est souvent lié à des épisodes répétés de coups de soleil et survient vers l'âge de 50 ans. Il se localise préférentiellement au niveau du dos chez les hommes et des jambes chez les femmes.

Le mélanome nodulaire est la forme de mélanomes la plus agressive. Il présente une croissance rapide et progresse en profondeur. Il représente 10 à 20 % des mélanomes des populations caucasiennes et l'âge de survenue est de 70 ans de moyenne.

Le mélanome de Dubreuilh ou LMM (pour Lentigo Malignant Melanoma) est une forme de mélanome des personnes âgées (moyenne d'âge de 80 ans) et des zones de grande exposition au soleil (visage ou avant-bras). Il représente 5% des mélanomes et c'est un des mélanomes les moins agressifs.

Le mélanome acral-lentigineux se développe de façon majoritaire au niveau des paumes des mains et des pieds, sous les ongles ou encore sur les muqueuses buccales. Cette forme de mélanome n'est pas liée à l'exposition solaire. Il est rare chez les caucasiens (5% des cas)

mais il s'agit de la forme de mélanome la plus courante pour les populations asiatiques et africaines avec 35 à 65% des cas.

Le mélanome des muqueuses représente moins de 5 % des cas. Il peut se développer dans toutes les muqueuses telles que la cavité buccale, le vagin, la vulve, le nasopharynx, l'œsophage, les sinus...

Le mélanome choroïdien est un type de mélanome rare. Son diagnostic est souvent tardif devant cette localisation inhabituelle et non visible initialement.

D) Diagnostic initial

Le diagnostic se fait le plus souvent cliniquement visuellement par le patient lui-même, son entourage, le médecin traitant ou le dermatologue lorsqu'apparaît une lésion pigmentée ou qu'un naevus primitif se modifie (critères ABCDE : Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur inhomogène, Diamètre > 6mm, Evolutivité).

Le dermatologue peut s'aider du dermatoscope qui affine la vision de la lésion et en précise certaines caractéristiques.

Lors de toute suspicion de mélanome il est indispensable lorsque cela est possible de retirer la lésion et de l'envoyer en analyse anatomo-pathologique. Cette analyse permettra de typer le mélanome (Breslow, niveau de Clark, ulcération, mitoses, ses éventuelles mutations, embolies vasculo-nerveuses ou non) et d'en déterminer certains facteurs pronostics.

Parfois le mélanome est découvert lors de l'apparition d'une lésion secondaire, à un stade plus tardif (stade III ou IV). Ces cas sont bien plus rares et surviennent soit lorsque la lésion cutanée est passée inaperçue et n'a pas été traitée à temps, soit si une lésion initiale présente a disparu par la suite (phénomène de régression spontanée de certains mélanomes), soit lorsque le mélanome se situe au niveau des muqueuses non visibles (choroïdien, œsophagien...). Dans tous ces cas-là il s'agira d'une part de tenter de retrouver le mélanome initial par un examen clinique minutieux et des examens endoscopiques et visuels et d'autre part de réaliser un bilan d'extension afin de déterminer toutes les localisations secondaires du mélanome.

E) Stades de progression de la maladie et critères pronostics

Comme dans tous les cancers il existe une classification TNM ainsi qu'une stadification du mélanome, celle-ci étant utile pour définir les critères pronostiques de la maladie et de déterminer la prise en charge thérapeutique.

Les facteurs pronostics d'un mélanome localisé de stade I et II (pas de métastase proche ou à distance) sont principalement la présence ou non d'une ulcération sur le mélanome primitif et la valeur du Breslow (c'est-à-dire l'épaisseur en millimètres du mélanome).

Pour les mélanomes localement avancés de stade III (métastase ou cible ganglionnaire de l'aire de drainage ou métastases sous cutanées entre le mélanome primitif et le premier relai ganglionnaire) il s'agit du nombre de ganglions atteints et de la présence ou non d'une effraction capsulaire ganglionnaire.

Pour les mélanomes métastatiques à distance de stade IV (métastases ou cibles au-delà du premier relai ganglionnaire du mélanome primitif) le pronostic dépend du nombre de sites métastatiques, de la présence ou non de métastases cérébrales qui est un facteur de mauvais pronostic et du taux de Lactate DesHydrogénase (LDH) et C Reactive Protein (CRP) sanguin qui, lorsqu'ils sont augmentés sont de moins bon pronostic.

L'obésité serait un facteur de risque de la survenue d'un mélanome au stade initial ainsi que de la progression au stade III et IV.

F) Bilan d'extension

Il dépend du stade initial à la découverte du mélanome.

Dans les mélanomes de stade I, pas d'examen complémentaire systématique. Dans les mélanomes de stade IIA, IIB et IIC une échographie de l'aire de drainage est recommandée. A partir des mélanomes de stade IIC, on peut proposer une imagerie de tout le corps par scanner ou Tomographie par Emission de Positron.

La recherche de mutation BRAF sur tissu tumoral peut se faire dès le stade IIC, dans l'optique d'un traitement futur. Cette mutation est une des caractéristiques propres à certains mélanomes et est présente dans environ 40% des cas. Elle oriente le traitement.

Lorsqu'un mélanome a un Breslow supérieur à 0,8 mm il doit systématiquement être discuté et proposé au patient la technique du ganglion sentinelle. Cette technique vise à déterminer s'il existe ou non des micro-métastases ganglionnaires pouvant conduire à un traitement adjuvant.

Sites métastatiques du mélanome

Le mélanome peut métastaser dans l'ensemble du corps mais les métastases les plus fréquemment retrouvées se situent au niveau des ganglions, de la peau, du foie, des poumons, du système nerveux central et des os.

G) Traitements :

Le traitement du mélanome dépend du stade d'invasion de celui-ci.

a) Mélanome de stade I et II

Le traitement initial est la chirurgie d'exérèse avec des marges de sécurité allant de 0.5 à 2 cm selon le Breslow et la présence ou non d'une ulcération du mélanome.

Concernant le traitement adjuvant (traitement donné après l'exérèse alors que le patient est considéré en rémission complète afin d'éviter la survenue d'une récurrence), jusqu'à récemment, dans certains centres lorsque le Breslow était supérieur à 1 mm, un traitement par interféron pouvait être donné au patient pendant 18 mois. Ce traitement n'est plus commercialisé en France depuis août 2020. Actuellement certains traitements innovants utilisés dans la prise en charge des mélanomes de stade plus avancé sont en cours d'étude.

b) Mélanomes de stade III

Lorsque cela est possible le traitement de première intention est la chirurgie d'exérèse : il s'agit donc dans ce cas de retirer le mélanome initial et de réaliser un curage ganglionnaire de la zone atteinte ou une chirurgie des métastases en transit. Après la chirurgie il est proposé un traitement adjuvant au patient à prendre pendant 1 an : soit une immunothérapie par anti-PD1 (*nivolumab* à la dose de 480mg tous les mois ou

pembrolizumab 400mg toutes les 6 semaines) soit une thérapie ciblée (*dabrafenib* 150mg x 2/j et *trametinib* 2mg/j).

Si la chirurgie n'est pas possible du fait d'un envahissement tumoral trop important, le traitement pourra être systémique d'emblée, comme pour les patients ayant un mélanome de stade IV.

c) Mélanome de stade IV et stades III non opérables

Lorsque le patient a un mélanome à ce stade avancé, la chirurgie n'est plus possible et le traitement est systémique. De nombreuses études ces dernières années ont permis de découvrir de nouvelles molécules et d'optimiser le traitement afin d'augmenter les rémissions et de rallonger la survie des patients.

Actuellement les principaux traitements utilisés sont les thérapies ciblées et les immunothérapies selon que le mélanome du patient présente ou non une mutation BRAF V600.

Thérapie ciblée :

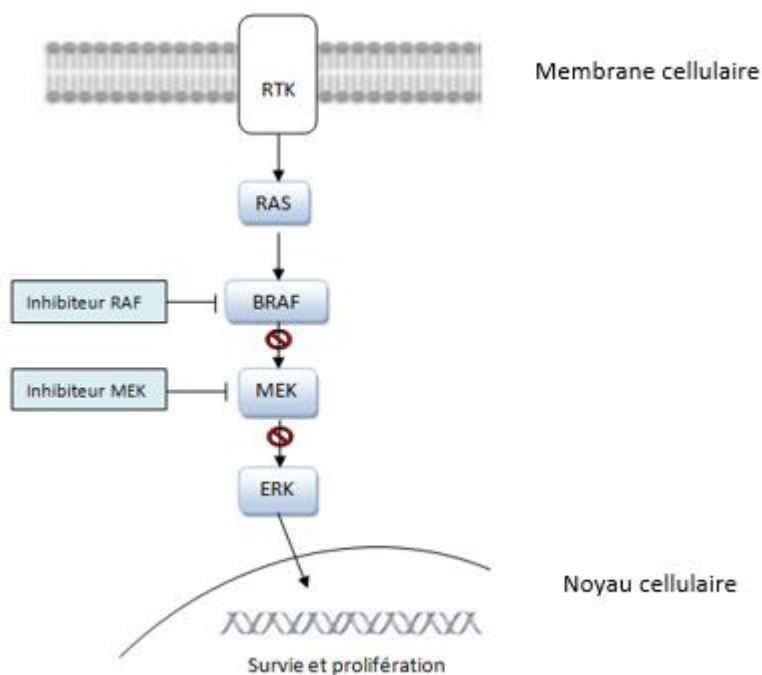
Ces traitements ne sont efficaces que chez les patients porteurs de mélanome avec mutation V600 positive. Ils associent un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK.

Mode d'action

Une tumeur se développe à la suite d'une multiplication et d'une prolifération anarchique de certaines cellules. Ces dysfonctionnements résultent d'une accumulation d'erreurs au sein de l'ADN de ces cellules. Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance et la propagation de la tumeur, en interférant avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement et la prolifération des cellules cancéreuses. Ces médicaments agissent en bloquant la voie des mitogen activated protein kinases (ou MAPK).

L'initiation de la cascade de signalisation MAPK se fait par un facteur de croissance qui se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Cela conduit à l'activation intracellulaire d'un membre de la famille de RAS qui va lui-même interagir avec les molécules de la famille RAF. Les protéines RAF activées vont phosphoryler en cascade les protéines MEK, puis ERK, qui appartiennent à la famille des MAPK.

Voie des MAPK



Les thérapies ciblées bloquent la voie des MAPK au niveau des protéines RAF et MEK bloquant la transcription finale et la prolifération de la cellule.

Ces traitements se prennent par voie orale avec un dosage propre à chacune des molécules. A ce jour il en existe 3 associations : *Vemurafenib 480mgx2/j + Cobimetinib 60mg*, *Dabrafenib 150mg x2/j + Trametinib 2mg/j* et *Encorafenib 450mg/j + Binimetinib 45mg x2/j*.

Les effets secondaires communs les plus fréquents à toutes les thérapies ciblées sont l'asthénie, les troubles digestifs à type de nausée, diarrhée, douleurs abdominales et les troubles cutanés (xérose, rash cutané, prurit, alopecie, hyperkératose, érythème solaire, apparition de tumeur cutanés). Il existe par ailleurs de nombreux autres effets secondaires tels que les myalgies avec élévation des CPK, cytolyse, décollements séreux pré rétiens, myosite, arthralgies...

L'association *vemurafenib + cobimetinib* est très pourvoyeur de phototoxicité et de toxidermie grave à type de DRESS syndrome, raison pour laquelle elle n'est quasiment plus utilisée en France.

L'association *Dabrafenib + Trametinib* entraîne fréquemment une fièvre élevée par un mécanisme mal élucidé notamment en début de traitement ce qui altère la qualité de vie des patients.

Selon nos données actuelles ce traitement par thérapie ciblée doit être pris au long cours et ne pas être arrêté s'il est supportable pour le patient et qu'il ne survient d'effets indésirables graves, et ce même si survient une rémission complète car les récives à l'arrêt du traitement sont souvent précoces et explosives.

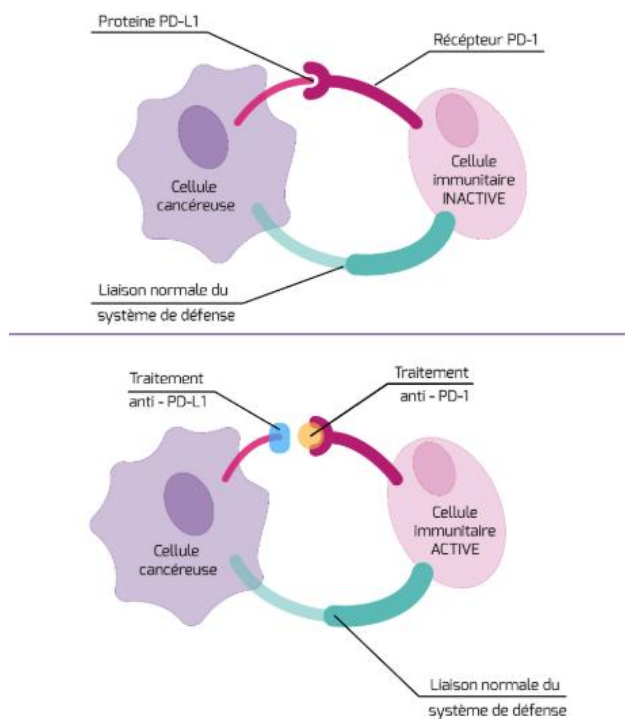
Immunothérapies inhibitrices de point de contrôle :

Il s'agit d'une autre classe thérapeutique avec un mécanisme d'action tout à fait différent. L'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur mais agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Ils peuvent être utilisés chez tous les patients porteurs de mélanome (que le mélanome présente ou non la mutation BRAF V600).

Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes précis qui inactivent les cellules immunitaires notamment les lymphocytes T. L'organisme est donc « freiné » et ne peut pas lutter contre les cellules cancéreuses.

Certains traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » peuvent bloquer les éléments clés de ces mécanismes appelés « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres). Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.



Immunothérapie : exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 (selon l'institut du cancer)

Le traitement se fait par perfusion intraveineuse de façon cyclique variant de toutes les 2 à 6 semaines selon la molécule utilisée. On utilise actuellement un anti PD1 seul : *Nivolumab* (240mg toutes les 2 semaines ou 480mg mensuel) ou *Pembrolizumab* (200mg toutes les 3 semaines ou 400mg toutes les 6 semaines). L'utilisation d'un anti-PD1 associé à un anti-CTLA-4 (*Ipilimumab*) est possible lorsque le patient est en première ligne de traitement curatif et que son mélanome ne possède pas de mutation BRAF V600 et si son état général le permet augmentant alors l'efficacité du traitement mais avec l'apparition dans 70% des cas d'un effet indésirable grave.

Les effets indésirables des immunothérapies sont globalement similaires et sont le fait d'un emballement du système immunitaire.

Les principaux effets indésirables graves sont les colites, les pneumopathies interstitielles aux immunothérapies. Ceux-ci s'ils ne sont pas pris en charge rapidement peuvent entraîner un décès d'où l'importance de prévenir les patients des signes d'alerte.

Les autres effets indésirables graves peu fréquents sont les encéphalites auto-immunes, les atteintes cardiaques auto-immunes, les hépatites auto-immunes, les hypophysites.

Des effets secondaires moins graves et plus fréquents surviennent également : asthénie, thyroïdites, diverses réactions cutanées (prurit, rash cutané, vitiligo, réaction lichénoïde), augmentation isolée de la lipase sans douleur abdominale ...

Contrairement aux thérapies ciblées il est possible d'arrêter le traitement lorsque le patient est en rémission complète depuis suffisamment longtemps (en règle au minimum 4 à 6 mois de rémission complète sous traitement).

Les anciennes chimiothérapies :

Celles-ci ne sont plus utilisées en première intention du fait de l'infériorité d'efficacité de celles-ci par rapport aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie.

On les utilise donc seules ou en association en dernier recours soit lors de contre-indication des autres traitements, soit lorsque les lignes thérapeutiques utilisées n'ont pas été efficaces.

On utilise principalement la *Fotemustine* (agent alkylant) et la *Dacarbazine* (antinéoplasique cytostatique, analogue structural de l' amino-5 imidazole-4 carboxamide). Ces chimiothérapies sont utilisées sous forme de perfusions intraveineuses réalisées de manière cyclique régulières. Elles sont globalement bien tolérées entraînant parfois une toxicité hématologique avec pancytopenie ainsi que des troubles digestifs.

La chirurgie et la radiothérapie :

On peut réaliser une chirurgie curative lorsqu'il existe une ou plusieurs lésions extirpables. En général, au stade IV, le mélanome a une propagation systémique et la prise en charge chirurgicale n'est pas indiquée.

La radiothérapie est curative ou utilisée à but symptomatique selon son utilisation.

Ainsi elle est curative sur les cibles cérébrales lorsqu'elle est stéréotaxique (forte dose concentrée sur une petite parcelle de l'encéphale : zone où présence de métastase. Pour

cette raison cette radiothérapie ne peut être utilisée uniquement si le patient ne présente pas trop de lésions cérébrales (de 3 à 6 selon les centres).

On peut également l'utiliser de manière symptomatique sur les métastases douloureuses notamment osseuses ou comprimant le rachis mais il ne s'agit pas dans ce cas d'un traitement curatif.

2) L'OBESITE ET LE SURPOIDS

A) Définitions

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse et une modification du tissu adipeux entraînant des conséquences néfastes pour la santé. Elle doit être considérée comme une maladie car elle peut mettre en cause le bien être somatique, psychologique et social de l'individu. Ses causes sont complexes et résultent de l'intrication de plusieurs facteurs : alimentaires, génétiques et environnementaux. Il s'agit d'une maladie chronique : l'obésité devient en effet irréversible lorsqu'elle est installée.

Le tissu adipeux est le tissu contenant les adipocytes, cellules centrales et spécialisées dans le stockage de la graisse.

L'obésité résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques aboutissant à une accumulation des réserves stockées dans le tissu graisseux et aux nombreuses complications qui en découlent.

La masse maigre correspond au compartiment le plus important physiologiquement. Il représente 65 à 90 % du poids corporel selon le sexe et l'âge, et est composé des os, muscles, organes, de la peau et des liquides du corps humain.

A l'inverse la masse grasse (non maigre) correspond à l'ensemble du tissu graisseux et représente 15 à 35% du poids corporel selon le sexe et l'âge.

Il existe de nombreuses méthodes pour estimer la présence ou non d'une obésité.

L'impédancemétrie (elle mesure la résistance du corps au passage d'un courant électrique de faible intensité, permettant d'étudier finement la composition corporelle) et la méthode du pli cutané (pli cutané mesuré à divers endroits du corps par une pince de Harpenden

utilisée pour apprécier le pourcentage de masse grasse chez les sportifs) sont des méthodes prenant en compte la masse maigre et apprécient donc réellement la masse grasse. D'autres méthodes ne prennent pas en compte la masse maigre, comme c'est le cas pour le calcul du poids théorique (PT) par la formule de Lorentz : $PT = \text{taille (en cm)} - 100 - [(\text{taille (en cm)} - 150)/a]$ $a = 4$ chez l'homme et 2 ou 2.5 femme.

Généralement, par convention, de façon très simplifiée et approximative on définit l'obésité sur le calcul de l'IMC qui correspond au poids d'un individu sur la taille de cette même personne au carré. Cet index ne tient pas compte de la composition de ce « poids » (masse maigre, musculaire, squelettique) variable selon le morphotype, l'âge et l'activité physique.

On parle de surpoids lorsque l'IMC (indice de masse corporelle) est supérieur ou égal à 25 kg/m^2 . Une obésité de grade 1 est définie par un IMC compris entre 30 et 34.9 kg/m^2 , l'obésité de grade 2 lorsque l'IMC est compris entre 35 et 39.9 kg/m^2 . L'obésité de grade 3 ou obésité morbide correspond à un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Le tour de taille est un autre critère pris en compte pour estimer si un patient est atteint d'obésité. L'excès de masse grasse dans la région abdominale (graisse autour des viscères) est en effet associé à un risque accru de complications. On parle d'obésité abdominale lorsque le tour de taille est supérieur à 100 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme.

B) Epidémiologie

L'obésité concerne aujourd'hui la quasi-totalité de la planète, dont de nombreux pays émergents.

D'après les estimations mondiales récentes de l'OMS :

Chez les adultes (personne de 18 ans ou plus)

La prévalence a presque triplé au niveau mondial depuis 1975.

En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses.

Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2016 et 39% (39% des hommes et 40% des femmes) en surpoids.

Chez les enfants :

En 2019, on estimait que 38,2 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses en augmentation dans presque tous les pays y compris à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.

Plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses en 2016.

La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à un peu plus de 18% en 2016. L'augmentation a été la même chez les garçons et chez les filles.

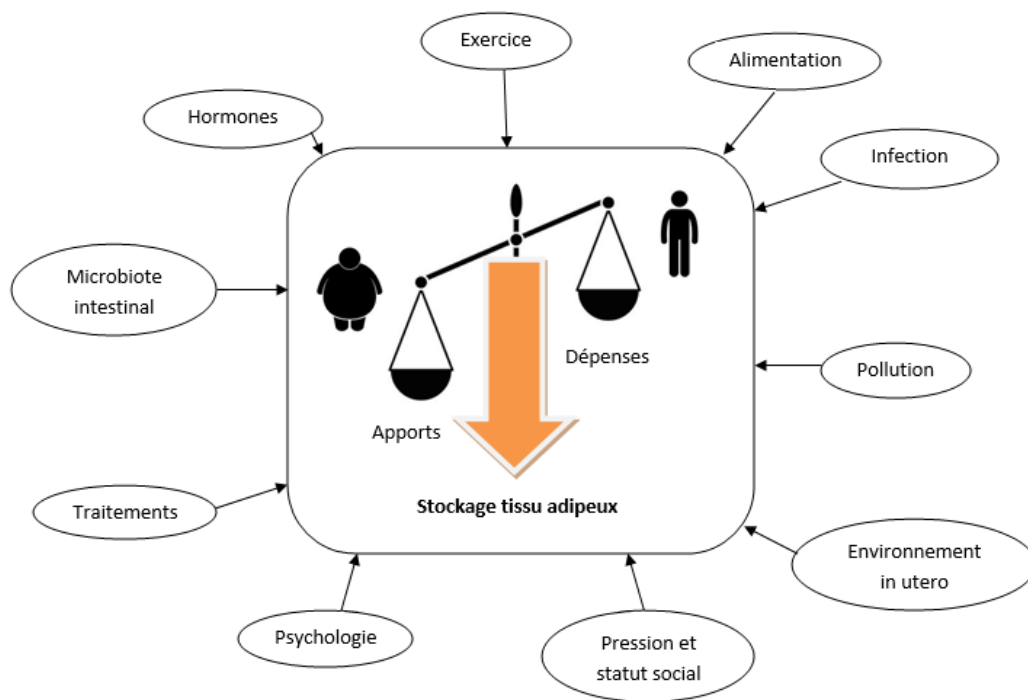
En France, l'obésité concerne 17% des adultes et 17% des enfants (16% des garçons et 18% des filles) : chiffres à peu près stables depuis une dizaine d'années.

Les complications associées, en particulier le diabète de type 2, les maladies cardiaques et les cancers entraînent le décès d'au moins 2,8 millions personnes chaque année. Ainsi, le surpoids et l'obésité sont reconnus comme la cinquième cause de mortalité par l'OMS.

C) Physiopathologie de l'obésité

Les différents mécanismes conduisant à l'obésité sont multifactoriels. Ils résultent d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques.

Facteurs développés dans le développement de l'obésité



Il existe depuis quelques années une modification du mode de vie avec une sédentarité accrue associée à une modification de l'alimentation. Il existe également un rôle de l'environnement important puisque le risque de surpoids est augmenté par le manque de sommeil, le travail nocturne, l'irrégularité des repas, le stress, certains médicaments, certaines infections, la composition du microbiote intestinal.

Présence d'une prédisposition génétique importante : selon l'Inserm un individu a 2 à 8 fois plus de chance d'être obèse si un membre de sa famille est également obèse. La prédisposition génétique est donc importante avec différents gènes impliqués.

Le tissu adipeux est un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique de par ses fonctions métaboliques et endocriniennes avérées.

Les adipocytes augmentent de volume au fur et à mesure qu'ils accumulent des lipides. Ils ont également la capacité de recruter des nouvelles cellules adipocytaires lorsqu'ils sont saturés en lipides. Lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, il existe une accumulation du tissu adipeux au niveau viscéral responsable des comorbidités de l'obésité.

D'autre part le tissu adipeux contient de nombreux médiateurs de l'inflammation : macrophages (cellules inflammatoires), adipocytokines (la plus importante étant la leptine) et cytokines inflammatoires interagissant avec les autres organes et stimulant l'inflammation locale et régionale ce qui conduit à un état d'inflammation chronique de bas grade à l'origine de nombreuses complications.

D) Enjeu majeur de santé public et complications

De nombreuses maladies compliquent l'obésité.

Complications cardio-vasculaires :

L'hypertension artérielle, du fait d'une inflammation des artères est 3 fois plus fréquente chez les patients obèses. Il existe également une augmentation du risque thrombo-embolique artériel par augmentation du dépôt athéromateux (plaques graisseuses qui se forment dans la lumière des artères) avec un risque plus important d'infarctus du myocarde et d'ischémie de membre. Risque également majoré de survenue de thrombose veineuse des membres (phlébite) qui est doublé chez les patients de plus de 100kg pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire parfois fatale.

D'autres maladies cardiaques sont également rapportées plus fréquemment : insuffisance cardiaque, trouble du rythme cardiaque.

Complications pulmonaires :

Le syndrome d'apnée du sommeil est considérablement augmenté chez les patients présentant une obésité, conduisant à une asthénie diurne et à un risque accru d'évènement cardio-vasculaire.

Par ailleurs la majeure partie des patients obèses présentent une dyspnée pour des efforts peu importants du fait d'un déconditionnement musculaire et d'une insuffisance respiratoire d'origine restrictive.

Complications endocriniennes et métaboliques :

Le diabète de type 2 est 3 fois plus fréquent chez les patients obèses par rapport à la population de poids normal. L'insuline n'agit plus correctement et l'utilisation du glucose par les cellules est perturbée (on parle d'insulinorésistance), provoquant une augmentation de la concentration de glucose dans le sang. Le diabète est lui-même à l'origine de multiples complications cardio-vasculaires.

On note une augmentation des graisses circulantes, principalement des triglycérides mais également du LDL-cholestérol (« mauvais cholestérol » augmentant considérablement l'incidence des infarctus du myocarde).

De par la modification de la production endogène hormonale, il existe également des troubles de la fertilité tant chez l'homme que chez la femme avec une augmentation chez la femme du syndrome des ovaires polykystiques perturbant les cycles menstruels.

Complications musculo-squelettiques :

L'obésité entraîne une souffrance mécanique des articulations sollicitées lors de la position debout (genoux, hanches, rachis) avec majoration et prématurité du risque d'arthrose.

Augmentation également de l'ostéoporose, des crises de goutte et des tendinites.

Complications digestives :

On observe plus fréquemment des lithiases biliaires par augmentation de la synthèse et de la sécrétion biliaire du cholestérol.

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) par stockage excessif d'acides gras au niveau hépatique est présente chez 35 à 40% des patients atteints d'obésité morbide.

Le reflux gastro œsophagiens est également augmenté par hyperpression intra abdominale

Complications cutanées :

Il en existe plusieurs avec une sudation augmentée entraînant un risque majoré de macération et de mycoses notamment au niveau des plis cutanés. L'hyperpilosité, l'acné et l'alopecie androgénique chez la femme ne sont pas rares (par augmentation des

androgènes). Les ulcères des membres inférieurs sont majorés par augmentation du risque d'insuffisance veineuse et artérielle

Retentissement psychologique et social :

Le retentissement est majeur avec un risque important de troubles anxio-dépressifs avec une baisse fréquente de l'estime de soi.

La stigmatisation et les discriminations reposent sur un inconscient collectif présupposant que la personne en surpoids ou ayant une obésité est moins intelligente, manque de volonté, est incapable de se contrôler.

E) Facteur de risque avéré de nombreux cancers

Il est maintenant démontré après de nombreuses études que le surpoids et l'obésité sont associés à un certain nombre de cancers qui diffèrent selon les sexes. Selon l'Institut National du Cancer (INCa) après analyse de la littérature scientifique, différents niveaux de preuves ont été évalués concernant l'augmentation du risque de cancer en relation avec l'obésité. Ainsi les cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum, du sein après la ménopause, de l'endomètre et du rein ont un niveau de preuve qualifié comme convainquant, les cancers de la vésicule biliaire, de l'ovaire, du foie et de la prostate au stade avancé et les cancers hématopoïétiques sont qualifiés de probables. Ce niveau de preuve est suggéré pour les cancers de l'estomac proximal (cardia) et de la thyroïde. Il est jugé non concluant pour les autres cancers comprenant le mélanome.

Les mécanismes d'action qui entrent en jeu sont nombreux et encore incomplètement élucidés.

Ils feraient principalement intervenir le rôle de l'inflammation chronique de bas grade lié à l'état de surpoids/obésité.

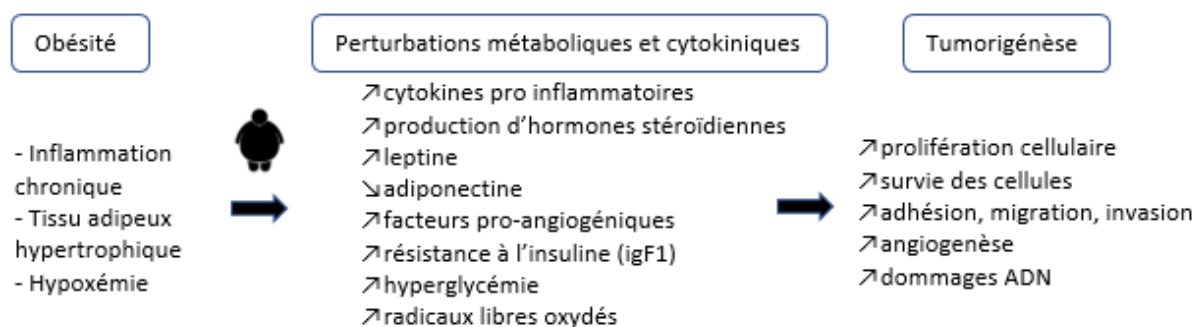
En effet l'obésité est liée à une hypertrophie et une hyperplasie du tissu adipeux, entraînant une hypoxie tissulaire du tissu adipeux et conduisant à la production de radicaux libres oxydés et une nécrose localisée aux zones les moins perfusées du tissu adipeux. En réponse à cet état de stress, il existe une majoration de l'angiogenèse locale et le recrutement de

nombreuses cellules inflammatoires qui elles-mêmes produisent un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires et réalisant ainsi un cercle vicieux.

Le taux augmenté de leptine et l'insulinorésistance joueraient également un rôle important dans la promotion du cancer chez les personnes obèses.

L'adiponectine quand a elle aurait un rôle protecteur contre la promotion du cancer et est diminuée chez les patients obèses.

Physiopathologie de l'obésité et du cancer :



F) Le paradoxe de l'obésité

Malgré tous ces effets connus et néfastes de l'obésité, il a été admis récemment le paradoxe de l'obésité. En effet, quelques études réalisées récemment retrouvent un effet bénéfique du surpoids et de l'obésité de grade I sur la guérison de certains cancers.

Ceci pourrait avoir un impact considérable sur la stratégie thérapeutique lors de la découverte d'un cancer chez un patient ayant une obésité modérée.

OBJECTIF DE LA THESE

L'objectif de cette thèse est de déterminer l'influence de l'obésité sur la réponse au traitement chez des patients présentant un mélanome de stade IV en première ligne thérapeutique.

II- ARTICLE

INTRODUCTION

Le mélanome au stade métastatique est une maladie agressive entraînant encore un nombre important de décès malgré la découverte récente des nouvelles thérapies que sont l'immunothérapie et la thérapie ciblée qui ont montré une efficacité largement supérieure aux chimiothérapies. En effet la survie globale avec la *dacarbazine* était de 5.6 à 7.8 mois¹, avec les anti-BRAF utilisés seuls, la survie globale augmente entre 13 à 20 mois¹, avec l'*ipilimumab* elle est de 20 mois², avec le *nivolumab* seul elle est de 36.9 mois^{2 3 4}. Les combinaisons thérapeutiques ont encore augmenté la durée de survie globale : 37.6 mois⁵ pour la thérapie ciblée, et plus de 60 mois pour l'immunothérapie combinée⁴.

Les critères connus aujourd'hui comme influençant la réponse thérapeutique des mélanomes métastatiques sont principalement le taux de LDH^{6 7}, la CRP⁷ et le nombre de site métastatiques au début du traitement⁷. Le lien entre le sexe féminin et un meilleur pronostic a été décrit⁸ avec l'hypothèse que les femmes avaient des facteurs hormonaux favorables^{9 10}. De manière récente, a été abordé le lien entre un taux bas de vitamine D et une moins bonne réponse¹¹ ayant conduit à des réflexions sur le rôle de la surcharge pondérale dont le taux de vitamine D a été décrit diminué¹².

Le surpoids ou l'obésité se définit comme une accumulation anormale et excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé et est actuellement un problème de santé public majeur car il concerne 2 milliards de personnes dans le monde et est en croissance constante puisque le nombre de cas a presque triplé depuis 1975 (données de l'OMS). Pour standardiser les normes de surpoids et obésité, on utilise un indice universel : l'indice de masse corporelle (IMC) utilisant des données de poids et de taille, le surpoids se définissant comme un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et l'obésité comme un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Il s'agit d'un facteur de risque avéré de 13 types de cancers, représentant environ 40% du nombre total de cancers diagnostiqués aux Etats Unis^{13 14}. Des articles récents suggèrent que l'obésité pourrait être associée à un sur-risque de mélanome primitif¹⁵ ainsi qu'à un Breslow plus important au diagnostic¹⁶.

Cependant, plus récemment est apparu le « paradoxe de l'obésité » qui suggère que des formes peu sévères d'obésité ($IMC < 35 \text{ kg/m}^2$) pourraient au contraire améliorer la survie des patients dans certains types de cancers. Ceci a été étudié notamment chez les patients obèses atteints d'un carcinome rénal métastatique et traités par thérapie ciblée, qui avaient un meilleur pronostic que les patients non obèses¹⁷. Seulement 4 études ont été réalisées dans le mélanome avec des conclusions variables^{18 19 20 21}.

Devant ces données en nombre limité et avec des résultats discordants, le but de cette étude était de déterminer si l' $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ des patients traités en première ligne thérapeutique par un nouveau traitement type immunothérapie ou thérapie ciblée pour un mélanome métastatique était un facteur prédictif d'une meilleure réponse à ces 2 traitements.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Il s'agissait d'une étude rétrospective de cohorte (du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2017).

Les données des patients ont été extraites d'une base de données nationale sur le mélanome, « RIC Mel » pour les patients suivis au CHU de Nantes à partir du 1^{er} janvier 2012, pour un mélanome au stade avancé (stade III inopérable ou stade IV).

Les patients inclus étaient en première ligne thérapeutique d'une immunothérapie ou d'une thérapie ciblée.

Étaient exclus d'emblée les patients en seconde ligne de traitement ou plus et ceux qui bénéficiaient d'une chimiothérapie en première ligne ainsi que les patients présentant des données manquantes sur l'IMC et le Breslow initial.

Étaient également exclus les patients dont les données du critère de jugement principal étaient absentes : décès avant la première évaluation (réponse thérapeutique non évaluable) et arrêt du traitement avant 6 mois (pour cause d'effet indésirable grave).

Recueil des données

Les données recueillies pour l'étude dans la base de données étaient : l'âge, le sexe, le Breslow initial, le nombre de ganglions atteints lors du curage ganglionnaire, le nombre de sites métastatiques, la présence ou non de métastases cérébrales, le type de traitement introduit, la date de décès, la réponse au traitement à 6 et 12 mois.

Le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) en UI/L ou en $\mu\text{kat/L}$ selon le laboratoire et la date du recueil, la glycémie à jeun en g/L, le Performance Status (PS) de 0 à 5 selon la définition de l'OMS, la présence d'un diabète ou d'une dyslipidémie ainsi que la prise d'un traitement par insuline/autre antidiabétique/hypocholestérolémiant ont systématiquement été recueillies dans les 15 jours précédents ou suivant la première dose de traitement dans les dossiers médicaux.

Le taux de LDH était ensuite classé en valeur binaire : LDH non élevé (valeur de LDH normale ou basse selon les normes de laboratoire où étaient prélevés les LDH) et LDH élevés (supérieure à la norme de laboratoire).

On gardait les valeurs exactes de glycémie à jeun et du PS.

Le poids (en kg) et la taille (en m) des patients étaient recueillis à la date de la mise en route du traitement (transmission des informations par les pharmaciens de l'hôpital lorsqu'il s'agissait d'une immunothérapie, recherche dans le dossier médical et/ou paramédical pour les autres traitements).

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) a ensuite été calculé à partir des données de poids et taille de chaque individu ($\text{IMC} = \text{poids} / \text{taille}^2$ en kg/m^2). Les patients étaient classés ensuite selon leur IMC en mode binaire : groupe $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ et en groupe $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

La réponse au traitement était évaluée à 6 et 12 mois du début du traitement. Ils ont été classés selon les critères RECIST 1.1 de l'OMS en plusieurs catégories : Réponse Complète (RC), Réponse Partielle (RP), Stabilité (S), Progression (P). Les patients étaient classés en Non Evaluable (NE) si la donnée manquait (décès avant la première évaluation, effet indésirable ayant nécessité l'arrêt du traitement avant 6 mois)

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la réponse à 6 mois du début du traitement, définie comme une rémission complète ou une rémission partielle à 6 mois. Ils étaient jugés non répondeurs si la maladie était évaluée en stabilité ou en progression à 6 mois ou que le patient décédait durant cette période.

Les critères de jugement secondaire étaient la réponse selon le type de traitement administré (thérapie ciblée ou immunothérapie) et la réponse à 12 mois du début du traitement.

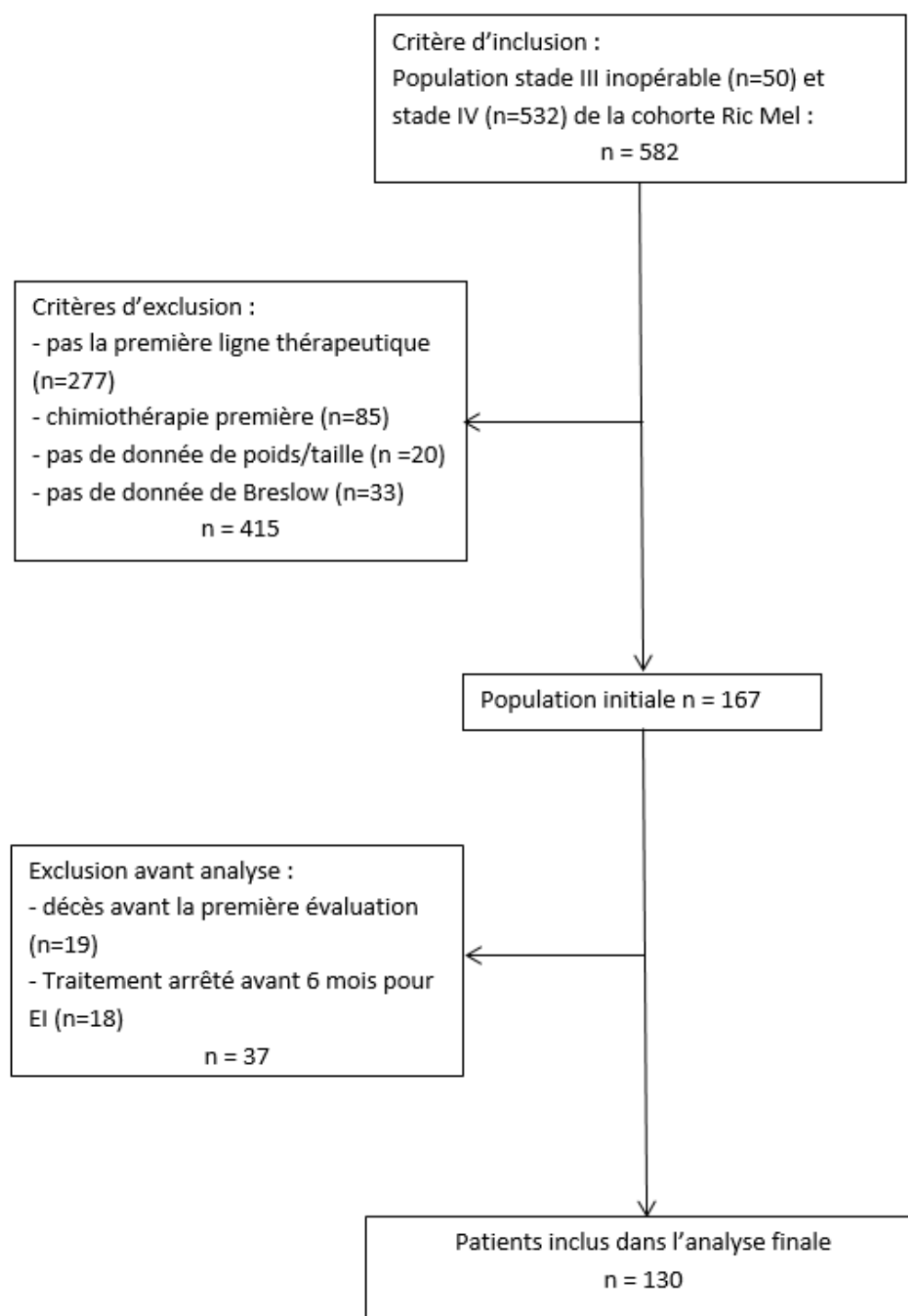
Méthodes statistiques

Une analyse exploratoire univariée a été réalisée pour identifier une association potentielle entre toutes les variables cliniques et biologiques disponibles. Pour cette analyse, les tests exacts de Fisher et les comparaisons de rang de Wilcoxon ont été utilisés. Un modèle de régression logistique a été développé pour évaluer l'effet d'un IMC supérieur à 25 kg / m², ajusté aux facteurs de confusion potentiels. Une recherche d'interactions entre une thérapie ciblée et d'autres variables a été développée. En cas d'interactions significatives, des analyses en sous-groupes seront menées pour comprendre les effets dans chaque sous-groupe. Le seuil de risque alpha a été fixé à 5%. Le logiciel R 3.6 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

RESULTATS

L'étude a été menée sur un total de 130 patients qui répondaient à nos critères d'inclusion et avec des informations complètes sur l'IMC et Breslow (Flow Chart, figure 1).

Fig. 1 : Flow shart de la population incluse dans l'analyse finale selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude



Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1**Analyse en univariée sur le critère de jugement principal : Réponse à 6 mois de traitement**

Variable	All Mean +/- SD [Min-Max]	RC + RP (n=53)	S + P (n=77)	P-value 6 mois	P-value 12 mois
Sexe (M/F)	81/49	33/20	48/29	1,00	0,69
Age	65.0+/-15.7 [21-97]	64.9+/-15.7 [21-97]	65.1+/-15.8 [22-96]	0,94	0,91
Breslow	4.4+/-4.3 [0.2-25]	3.6+/-4 [0.2-23]	5.0+/-4.5 [0.5-25]	0,01	0,017
Nombre moyen de sites métastatiques	2.4+/-1.6 [1-9]	2.4+/-1.7[1-9]	2.5+/-1.6 [1-7]	0,94	0,59
Présence de métastases cérébrales	17/130 (13.1%)	5/53 (9.4%)	12/77 (15.6%)	0,43	0,78
Traitement par thérapie ciblée	52/130 (40%)	23/53 (43.4%)	29/77 (37.7%)	0,59	0,23
Poids en kg	76.5+/-16 [47-130]	78.8+/-14.7 [50-122]	74.9+/-16.7 [47-130]	0,11	0,38
Taille en m	169+/-9 [145-192]	169+/-9.5 [145-192]	170+/-8 [150-191]	0,70	0,86
IMC $\geq$ 25kg/m ²	72/130 (55.4%)	34/53 (64.2%)	38/77 (49.4%)	0,09	0,17
Stade OMS > 2	8/130 (6.2%)	1/53 (1.9%)	7/77 (9.1%)	0,05	0,52
Moyenne de glycémie à jeun en g/L *	1.04+/-0.25 (0.7-2.3)	1.05+/-0.29[0.7-2.3]	1.02+/-0.23 [0.7-2]	0,96	0,61
LDH élevés	62/130 (47.7%)	22/53 (41.5%)	40/77 (51.9%)	0,29	0,12
Diabète	14/130 (10.8%)	5/53 (9.4%)	9/77 (11.7%)	0,78	0,53
Traitement anti diabétique	11/130 (8.5%)	4/53 (7.5%)	7/77 (9.1%)	1,00	0,49
Dyslipidémie	16/130 (12.3%)	4/53 (7.5%)	12/77 (15.6%)	0,28	1,00
Traitement anticholestérolémiant	24/130 (18.5%)	8/53 (15.1%)	16/77 (20.8%)	0,49	0,49

* absence de donnée : 2 dans le groupe S + P

IMC : indice de masse corporelle, LDH : lactate deshydrogénase

Un IMC $\geq$ 25 kg / m² était présent chez 55,4% (72/130) des patients et l'IMC médian était de 25,2 kg / m². Il y avait 81 hommes (62,3%). Ils avaient un mélanome de stade IV dans 91,5% des cas (119/130), 8,5% des cas (11/130) étaient de stade III inopérable. L'âge moyen des patients était de 65 $\pm$ 15 [21-97] ans. Soixante-dix-huit patients recevaient une immunothérapie (60%), dont 8 recevaient une immunothérapie combinée. Des antécédents de diabète et de dyslipidémie étaient respectivement présents chez 10,8% (14/130) et 12,3% (16/130) des patients.

Réponse au traitement à 6 mois (tableaux 1 et 2)

Dans l'analyse univariée, le Breslow était statistiquement plus élevé pour une réponse stable ou une progression à 6 mois (5,0 +/- 4,5 vs 3,6 +/- 4; p = 0,014). Un IMC $\geq$ 25 kg / m² était plus fréquemment observé en cas de réponse partielle ou complète (64% vs 49%), sans être

statistiquement significatif ($p = 0,07$). Un stade OMS 2 ou 3 était plus fréquemment observé en cas de stabilité ou de progression (9,1% vs 1,8%), sans être statistiquement significatif ($p = 0,053$). Un traitement par thérapie ciblée était plus fréquemment observé en cas de réponse au thérapeutique (43,4% vs 37,7%), mais ce n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,59$). En ce qui concerne les autres facteurs étudiés, nous n'avons pas montré de relation statistiquement significative entre une réponse au traitement et une réponse complète ou partielle à 6 mois (tableau 1). Il y avait une interaction significative entre le niveau de LDH et le type de traitement (thérapie ciblée ou immunothérapie) ($OR = 0,18$ [0,04-0,79], $p = 0,023$). Aucune autre interaction avec la thérapie ciblée n'était significative.

En analyse multivariée (tableau 2), le modèle de régression logistique intégrait toutes les variables. Un $IMC \geq 25 \text{ kg / m}^2$ augmentait la probabilité d'une réponse partielle ou complète de façon statistiquement significative ($OR = 2,35$ [1,01-5,48], $p = 0,047$). Le traitement par thérapie ciblée était également associé statistiquement significativement à une réponse au traitement ($OR = 4,76$ [1,43-15,85], $p = 0,011$). Un indice de Breslow élevé diminuait la probabilité d'une réponse au traitement ($OR = 0,89$ [0,80-0,99], $p = 0,048$). Un statut OMS élevé diminuait la probabilité de réponse au traitement sans être statistiquement significatif ($OR = 0,40$ [0,15-1,07], $p = 0,07$). Aucune autre association de la réponse au traitement avec d'autres facteurs n'a été démontrée.

Tableau 2

Analyse multivariée concernant le critère principal : Réponse thérapeutique à 6 mois

Variable	OR (IC à 95%)	P value
Sexe homme	1.73 (0.72-4.17)	0,21
Age	1,00 (0.97 – 1.02)	0,99
Nombre moyen de sites métastatiques	1.15 (0.84 – 1.58)	0,36
Métastases cérébrales	0.29 (0.07 – 1.21)	0,09
Type de traitement par TC	4.76 (1.43 -15.86)	0,011*
$IMC \geq 25\text{kg/m}^2$	2.35 (1,01 – 5.48)	0,047*
Moyenne du Performans Status	0.41 (0.15 – 1.07)	0,07
LDH élevés	1.60 (0.55 – 4.60)	0,39
Diabète	0.48 (0.05 – 4.75)	0,53
Traitement antidiabétique	1.49 (0.13 – 17.60)	0,75
Dyslipidémie	0.29 (0.04 – 1.92)	0,2
Traitement anticholestérolémiant	0.98 (0.20 – 4.68)	0,97
Moyenne du Breslow	0.89 (0.80 – 0.99)	0,048*
Interaction LDH*Type de traitement	0.14 (0.22 – 0.81)	0,029*

TC : thérapie ciblée, IMC : indice de masse corporelle, LDH : lactate déshydrogénase

* p < 0.05 significatif

Dans le sous-groupe de patients traités par thérapie ciblée (n = 52), le modèle de régression logistique, ajusté sur toutes les variables, confirmait qu'un IMC ≥ 25 kg / m² augmentait la probabilité de la réponse au traitement (OR = 6 [1,18 -31,1], p = 0,031), alors que dans le groupe immunothérapie, il n'y avait pas d'association significative entre IMC ≥ 25 kg / m² et réponse au traitement (n = 78, OR = 1,66 [0,53-5,27], p = 0,39). (Tableaux 3 et 4)

Tableau 3

Analyse en sous-groupe concernant le critère principal : Réponse thérapeutique à 6 mois

Groupe thérapie ciblée

Variable	OR (IC à 95%)	P value
Sexe homme	6,01 (0,09 - 3,90)	0,59
Age	1,05 (0,99 - 1,11)	0,11
Nombre moyen de sites métastatiques	1,12 (0,63 - 1,98)	0,69
Métastases cérébrales	2,74 (0,03 – 2,21)	0,22
IMC ≥ 25 kg/m ²	6,06 (1,18 – 31,06)	0,03*
Moyenne du Performans Status	1,96 (0,05 – 0,83)	0,03*
LDH élevés	2,12 (0,03 – 1,64)	0,14
Diabète	1,65 (0,01 – 12,36)	0,41
Traitement antidiabétique	2,93 (0,01 – 0,01)	0,99
Dyslipidémie	1,16 (0,06 – 2354,20)	0,37
Traitement anticholestérolémiant	2,7 (0,01 – 1,87)	0,09
Moyenne du Breslow	8,82 (0,74 – 1,06)	0,17

IMC : indice de masse corporelle, LDH : lactate déshydrogénase

* p < 0.05 significatif

Tableau 4

Analyse en sous-groupe concernant le critère principal : Réponse thérapeutique à 6 mois

Groupe immunothérapie

Variable	OR (IC à 95%)	P value
Sexe homme	1.88 (0.60 - 5,79)	0,27
Age	1,00 (0.95 – 1.02)	0,52
Nombre moyen de sites métastatiques	1.15 (0.73 – 1.80)	0,54
Métastases cérébrales	0.24 (0.02 – 2,76)	0,25
IMC ≥ 25 kg/m ²	1,67 (0,53 – 5,27)	0,39
Moyenne du Performans Status	0.64 (0.11 – 3,58)	0,61
LDH élevés	1.84 (0.58 – 5,79)	0,3
Diabète	0.99 (0.04 – 22,41)	0,99
Traitement antidiabétique	1.07 (0.05 – 22,85)	0,97
Dyslipidémie	0.23 (0.03 – 2,04)	0,19
Traitement anticholestérolémiant	1,94 (0.32 – 11,86)	0,47
Moyenne du Breslow	0.88 (0.76 – 1,03)	0,12

IMC : indice de masse corporelle, LDH : lactate déshydrogénase

Réponse au traitement à 12 mois (tableaux 1 et 5)

Dans l'analyse univariée, le Breslow était statistiquement plus élevé pour une réponse stable ou une progression à 12 mois ($p = 0,017$). Un IMC supérieur à 25 était plus fréquemment observé en cas de réponse partielle ou complète, sans être statistiquement significatif ($p = 0,17$). Un stade OMS 2 ou 3 était plus fréquemment observé en cas de stabilité ou de progression, mais n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,52$). L'interaction entre le taux de LDH et le type de traitement (thérapie ciblée ou non ciblée) n'était pas significative ($OR = 0,18 [0,03-1,21]$, $p = 0,08$). Aucune autre interaction avec le traitement par thérapie ciblée n'était significative. En ce qui concerne les autres facteurs étudiés, nous n'avons pas démontré de relation statistiquement significative avec la réponse au traitement à 12 mois (tableau 1).

En analyse multivariée, le modèle de régression logistique intégrant toutes les variables n'a pas retrouvé de facteur statistiquement significatif (tableau 5), en particulier pour la variable $IMC \geq 25 \text{ kg} / \text{cm}^2$ ($OR = 2,04 [0,82-5,04]$, $p = 0,12$), l'indice de Breslow ($OR = 0,87 [0,75-1,001]$, $p = 0,053$) et l'interaction entre le taux de LDH et le type de traitement ($OR = 0,11 [0,01-1,02]$, $p = 0,053$).

Tableau 5

Analyse multivariée concernant le critère principal : Réponse thérapeutique à 12 mois

Variable	OR (IC à 95%)	P value
Sexe homme	1.05 (0.43 – 2.56)	0,91
Age	0.99 (0.96 – 1.02)	0,6
Nombre moyen de sites métastatiques	1.09 (0.79 – 1.51)	0,59
Métastases cérébrales	0.99 (0.22 – 4.54)	0,99
Type de traitement par TC	0.86 (0.27 – 2.80)	0,82
$IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$	2.04 (0.82 – 5.04)	0,12
Moyenne du Performans Status	1.71 (0.67 – 4.39)	0,26
LDH élevés	0.82 (0.28 – 2.42)	0,72
Diabète	1.47 (0.16 – 13.32)	0,73
Traitement antidiabétique	0.80 (0.07 – 8.88)	0,82
Dyslipidémie	0.84 (0.13 – 5.38)	0,85
Traitement anticholestérolémiant	0.98 (0.19 – 5.08)	0,98
Moyenne du Breslow	0.87 (0.75 – 1.001)	0,053
Interaction LDH*Type de traitement	0.11 (0.01 – 1.02)	0,053

TC : thérapie ciblée, IMC : indice de masse corporelle, LDH : lactate déshydrogénase

DISCUSSION

Actuellement, l'importance de définir des facteurs pronostics et des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements chez les patients atteints d'un mélanome métastatique est capitale. Notre étude retrouvait une meilleure réponse (RC et RP) à 6 mois du traitement de première ligne chez les patients avec un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ atteints de mélanome à un stade avancé. Cette meilleure réponse n'était par contre pas retrouvée à 12 mois de traitement. Lors de l'analyse en sous-groupe, seuls les patients traités par thérapie ciblée bénéficiaient d'une meilleure réponse à 6 mois, cette association n'ayant pas été retrouvée chez ceux traités par immunothérapie.

Dans la littérature on a noté un lien entre la réponse au traitement et l'IMC dans plusieurs tumeurs^{17 22 23 24 25 26 27}.

Concernant les patients atteints de mélanome métastatique, seulement 4 études ont été réalisées dont 3 rétrospectives^{18 20 21} avec des résultats similaires et une prospective¹⁹ (tableau 6). L'étude rétrospective de 6 cohortes de Mc Quade retrouvait une meilleure survie globale et survie sans progression uniquement chez les patients de sexe masculin, en surpoids et obésité traités par thérapie ciblée ou immunothérapie¹⁸. Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de lien avec le sexe. Une deuxième étude rétrospective composée de 76 patients traités par *ipilimumab* retrouvait des taux de réponse significativement plus élevés ($p=0,024$) chez les patients avec $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ quel que soit le sexe²⁰. La 3^{ème} étude rétrospective ($n=139$), concernait des patients traités par antiPD1 seul ($n=79$) ou par immunothérapie combinée ($n=60$). Ils étaient classés en 3 groupes selon leur IMC ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 35 \text{ kg/m}^2$, $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$). A 760 jours, le risque de décès et le risque de progression de la maladie étaient significativement plus faible (respectivement OR ajusté=0,26 ; $p\text{-value}=0.008$, et OR ajusté=0.43 ; $p\text{-value}=0.038$) chez les individus avec $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et $< 35 \text{ kg/m}^2$, que les patients bénéficient d'une immunothérapie seule ou d'une immunothérapie combinée, mais uniquement chez les hommes en analyse univariée²¹. La dernière étude, prospective portant sur 423 patients au stade de mélanome métastatique traités par immunothérapie, ne retrouvait pas d'effet protecteur de l'IMC sur la survie sans progression et la survie globale en comparant patients avec $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ versus patients avec IMC normal ($p=0.75$)¹⁹.

Dans notre étude, l'IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ est associé significativement à une meilleure réponse thérapeutique à 6 mois après ajustement sur les différents facteurs de confusion éventuels, et apparaît donc comme un facteur prédictif indépendant. Ceci amène à discuter pour les essais cliniques futurs, à tenir compte de l'IMC. Le facteur sexe n'était pas associé à une différence de réponse significative entre les 2 groupes dans l'analyse multivariée ($p=0.52$) contrairement à 2 études^{18 21}. Leur hypothèse était l'effet protecteur des hormones féminines notamment l'œstradiol chez les patients obèses⁸.

Nous avons choisi de réaliser une étude avec comme critère de jugement principal la réponse à 6 mois, afin de voir si l'IMC pouvait être un facteur pronostic précoce de la réponse au traitement. Dans les 4 études ce critère de réponse précoce n'est pas évalué, ne permettant pas de comparaison. Par ailleurs dans notre étude les patients n'étaient qu'en 1^{ère} ligne, ce qui n'est pas précisé dans les autres études. Une seule étude antérieure a été réalisée sur la thérapie ciblée¹⁸ trouvant comme la nôtre un effet positif d'un IMC élevé sur la réponse thérapeutique. L'analyse en sous-groupe, en effet, retrouvait pour les patients traités par thérapie ciblée une association significative entre la réponse thérapeutique à 6 mois et l'IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, absente à 12 mois.

Par contre, dans 7 études (3 sur le mélanome^{18 20 21}, 4 sur tous types de cancer^{23 24 25 26}), le traitement étudié était l'immunothérapie. Il existait une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de carcinome rénal²⁶. Dans la nôtre il n'existait pas de différence significative chez les patients traités par immunothérapie à 6 ou 12 mois contrairement aux 3 autres études sur le mélanome mais seuls 8 patients bénéficiaient d'une immunothérapie combinée. Cela peut expliquer la différence de résultats, associé à un manque de puissance de notre étude vu le nombre limité de patients.

Sur le plan physiopathologique l'obésité joue un rôle important dans la modulation de l'inflammation chronique de bas grade via son action sur différentes adipokines et cytokines en lien avec l'inflammation : diminution des macrophages M2 et des cellules T CD8, des cellules T Natural Killer^{28 29}. L'adiponectine pourrait notamment jouer un rôle important pour moduler l'inflammation du microenvironnement. C'est une adipocytokine, produite par le tissu adipeux³⁰, qui est impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. Les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont inversement proportionnelles à l'importance de la masse grasse^{31 32}. Cependant celle-ci n'est pas abaissée chez les femmes présentant une obésité de type gynoïde³³, pouvant même être augmentée : une étude

portant sur 272 femmes ménopausées montre que le taux sérique d'adiponectine était positivement corrélé avec le rapport de dépôt de graisse gynoïde/androïde ($OR=0,28$, $p=0,0001$)³⁴. De plus, un taux sérique élevé d'adiponectine serait associé à une diminution de certains cancers³⁵.

Une étude a comparé le taux sérique d'adiponectine chez des patients atteints de mélanome uvéal ($n=86$) versus des témoins ($n=86$). Les patients atteints de mélanome uvéal avaient un taux sérique d'adiponectine significativement plus bas que les patients du groupe témoin ($P<0,001$). Les patients atteints de mélanome uvéal qui ont développé des métastases systémiques présentaient un taux sérique d'adiponectine significativement plus bas que les patients n'ayant pas présenté de métastase au cours du suivi ($P=0,018$)³⁶.

Une des limites de l'étude de l'IMC est sa véritable relation avec un excès de graisse tissulaire et viscérale qui définit réellement l'obésité. En effet la majeure partie des études actuelles définit comme surpoids et obésité respectivement des valeurs d'IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ et 30 kg/m^2 . Cependant nous savons que l'IMC est un reflet parfois erroné de la quantité de masse grasse corporelle et que pour être totalement fiable il faudrait définir les patients avec un excédent de masse grasse, par l'absorption biphotonique à Rayon X par exemple, fiable mais onéreux. Ainsi, en définissant l'IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ comme critère de surcharge adipocytaire, certains des patients ont un IMC qui reflète incorrectement leur masse grasse. De là peuvent découler des anomalies de classement : les patients avec un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ présentant une forte masse maigre sans excédent graisseux et qui devraient donc être considéré comme des individus non en surpoids ou non obèse.

Notre étude a les limites d'une étude rétrospective. Par ailleurs, compte tenu du nombre relativement limité de patients, et pour augmenter la puissance de l'étude, nous n'avons pas séparé les patients avec surpoids et ceux avec obésité.

Tableau 6 : Etudes de la littérature : mélanome métastatique, réponse thérapeutique et IMC

	1	2	3	4
Temporalité	Rétrospective (2008 à 2016)	Rétrospective (2011-2014)	Rétrospective (2014-2016)	Prospective (2003-2018)
Patients	6 cohortes = 1918 patients : 1- dabra + trame [n=599], 2- vemu + cobl [n=240], 3- ipi + dacarbazine [n=207], 4- pembro, nivo, ou atezo [n=331], 5 et 6- dacarbazine [n=320 et n=221]	76 patients (30 femmes, 46 hommes)	139 patients	423 patients
Groupes	3 : IMC normal (694 [36%] patients), surpoids (711 [37%]), obese (513 [27%])	2 : IMC normal (n=40) et IMC $\geq$ 25kg/m ² (n=36)	3 : IMC < 25kg/m ² (n=38), IMC < 35kg/m ² (n=86), IMC $\geq$ 35 (n=15)	3 : normal (n = 139), surpoids 25–29.9 kg/m ² (n=169), obésité $\geq$ 30 kg/m ² (n=119)
Type de traitement	immunothérapie, thérapie ciblée, chimiothérapie	ipilimumab	pembolizumab, nivolumab (n= 73), nivolumab + ipilimumab (n =60)	Immunothérapie sans précision
Ligne de TTT	Non rapportée	Non rapportée	Non rapportée	1ere ligne : 87 groupe poids normal, 108 groupe surpoids, 177 groupe obésité
Critère de jugement Principal	association IMC et SG ou SSP stratifié sur le type de traitement et le sexe : OR = 0.77 [95% CI 0.66–0.90] pour SSP et OR = 0.74 [0.58–0.95] pour SG	association du IMC et réponse thérapeutique : analyse univariée : p= 0.024, analyse multivariée p= 0.037; OR = 2.80, CI95% = 1.06–7.39	SG : OR = 0.26; p = 0.008	SSP : P = 0.75, SG : P = 0.75
Critères de jugement Secondaires	/	association IMC et SSP et la SG : pas d'association pour SG (p= 0.056) et SSP (p= 0.924)	SSP : OR = 0.43; p = 0.038	analyse multivariée : SSP + pour obésité (P = 0.02), mais pas pour surpoids (P = 0.27), SG - pour tous
delai de mesure de la réponse	jusqu'au décès ou progression	à 3 mois puis tous les 3 mois	jusqu'au décès ou progression	Jusqu'au décès ou progression 760 jours
CRP	/	pas différence entre les groupes	/	/
LDH	/	LDH normal au début du TTT	/	/
Sexe	Homme : OR = 0.53 [0.40–0.70] pour TC et IT. Femme : pas asso	/	SG homme : OR = 0.11 (0.03–0.4) SG femme : OR = 0.56 (0.16–1.89)	/
Type de traitement	SSP IT = HR 0.75 [0.56–1.00] et SG = 0.64 [0.47–0.86]. SSP TC : OR = 0.72 [0.57–0.91] et SG= 0.60 [0.45–0.79]. Chimiothérapie : pas association	/	/	/
Ligne	/	/	/	SSP 1ere ligne P = 0.17, pas la 1ere ligne P = 0.51. SG 1ere ligne P = 0.47, pas la 1ere ligne P = 0.42

1 : Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):310-322.

2 : Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multi-centre study. PLoS One. 2018 Oct 1;13(10):e0204729.

3 : Complex interrelationship between BMI, gender and serum creatinine on survival : exporing the obésity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. J Immunother Cancer. 2019 Mar 29;7(1):89.

4 : The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. J Immunother Cancer. 2019 Aug 19;7(1):222

CRP : Proteine C Reactive. LDH : Lactate Deshydrogénase. IMC : Indice de Masse Corporelle. IT : immunothérapie. OR : Odd Ratio. SG : survie globale. SSP : survie sans progression. TS : Thérapie ciblée. T

CONCLUSION

Notre étude est la 4^{ème} retrouvant une association significative entre un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et une meilleure réponse au traitement chez les patients présentant un mélanome de stade III inopérable ou IV. Elle démontre l'absence de lien avec le sexe contrairement à 2 études antérieures. Surtout elle montre que cet effet protecteur de l'obésité apparaît précocement dès le 6^{ème} mois, en 1^{ère} ligne de traitement et est surtout présent pour la thérapie ciblée. Point important, cette valeur prédictive potentielle sur la réponse thérapeutique apparaît être un critère indépendant du Breslow et des LDH, 2 marqueurs reconnus de la réponse thérapeutique.

Il est donc important à l'avenir de refaire une étude prospective, tenant compte des types de traitement, du sexe, des lignes antérieures ou pas et des autres facteurs identifiés comme ayant une potentielle valeur pronostique, à savoir, LDH, CRP et nombre de cibles thérapeutiques.

REFERENCES:

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2517–26.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345-1356
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):320–30.
- 4- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et Al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.
5. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B et Al. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*. 2017 Jun;6(6):1143-1153.
- 6- Diem S, Kasenda B, Spain L et Al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016 Feb 2;114(3):256-61 (ldh)
- 7- Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A et Al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77404-77415. (crp et ldh)
- 8- Joosse A, Collette S, Suci S et Al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2337-46. (pronostic femme)
- 9- Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005 Jul-Aug;11(4):411-23.
- 10- Chen W, Mempel M, Traidl-Hofmann C et Al. Gender aspects in skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Dec;24(12):1378-85.
- 11- Moreno-Arrones OM, Zegeer J, Gerbo M et Al. Decreased vitamin D serum levels at melanoma diagnosis are associated with tumor ulceration and high tumor mitotic rate. *Melanoma Res*. 2019 Dec;29(6):664-667. (vit D)
- 12- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM et Al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Apr;16(4):341-9. (obesité et vit D)
13. Colotta F, Allavena P, Sica A, et Al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009 Jul;30(7):1073-81.
14. AsghariHanjani N¹, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran*. 2019 Jun 17;33:56
15. Fang S, Wang Y, Dang Y, et al. Association between Body Mass Index, C-Reactive Protein Levels, and Melanoma Patient Outcomes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1792–5

16. Skowron F, Berard F, Balme B et Al. Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Feb;29(2):262-9.
17. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 20;34(30):3655-3663.
18. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR et Al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):310-322.
19. Donnelly D, S.Bajaj S, Jaehong Yu J et Al. The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. *J Immunother Cancer*. 2019 Aug 19;7(1):222
20. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, et Al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: an observational multi-Centre study. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10):e0204729.
21. Girish S. Naik^{1,2}, Sushrut S, et Al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019 Mar 29;7(1):89.
22. Zhang X, Liu Y, Shao H, et Al. Obesity Paradox in Lung Cancer Prognosis: Evolving Biological Insights and Clinical Implications. *J Thorac Oncol*. 2017 Oct;12(10):1478-1488
23. Wang Z, Aguilar EG, Luna JJ, et Al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):141-151
24. Martini DJ, Kline MR, Liu Y, et Al. Adiposity May Predict Survival in Patients With Advanced Stage Cancer Treated With immunotherapy in Phase 1 Clinical Trials. *Cancer*. 2019 Oct 24. doi: 10.1002/cncr.32576
25. Rassy EE, Ghosn M, Rassy NA, et Al. Do immune checkpoint inhibitors perform identically in patients with weight extremes? *Immunotherapy*. 2018 Jul;10(9):733-736.
26. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et Al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019 Feb 27;7(1):57
- 27- Li S, Wang Z, Huang J, et Al. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the 'obesity paradox' really exist? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 May 1;51(5):817-828.
28. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:512-518.
29. de Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:332-338.
- 30- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995 Nov 10;270(45):26746-9.
- 31- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin : An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002 ; 13 : 84-9.

32- Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002 ; 51 : 1884-8.

33- Selyatitskaya VG, Pinkhasov BB, Karapetyan AR, et Al. Adipokines and a risk for metabolic disturbances in different types of female obesity. *Ter Arkh.* 2015;87(10):80-84.

34- Milewicz A, Jedrzejuk D, Dunajska K, et Al. Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. *Maturitas.* 2010 Mar;65(3):272-5.

35- Li JC, Yi F, Diao S, et Al. Association Between Plasma Adiponectin and Risk of Breast Cancer by Molecular Subtypes. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Sep;50(5):708-713.

36- Sevim DG, Kiratli H. Serum adiponectin, insulin resistance, and uveal melanoma: clinicopathological correlations. *Melanoma Res.* 2016 Apr;26(2):164-72

Fig. 1 : Flow shart de la population incluse dans l'analyse finale selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

ANNEXE

Letter to editor

BMI and response to systemic treatment in melanoma metastatic patients

Keywords: metastatic melanoma, obesity, overweight, targeted therapy, immunotherapy, therapeutic response

Word count: 579 words

2 tables

F. Marsan¹, J.M Nguyen², E. Varey¹, C. Fronteau³, A. Khammari¹, B. Dreno¹

1-Department of dermatology, CHU de Nantes, CRCINA, CIC1413, Université Nantes, France

2-Department of Epidemiology and Biostatistics, CHU de Nantes, CRCINA

3-Department of Pharmacy, CHU de Nantes, Franc

Metastatic melanoma is an aggressive disease that still shows high mortality despite the recent discovery of immunotherapy and targeted therapy^{1, 2}. The criteria currently known to influence a therapeutic response are mainly LDH, CRP and the number of metastatic sites³. Overweight (body mass index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) or obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) are currently a major public health issue. Recently, however, the “obesity paradox” has emerged which suggests that obesity could improve patient survival in some types of cancers. Only 4 studies (3 retrospective and one prospective) have been conducted in melanoma and their conclusions are variable⁴⁻⁷. All of these studies have taken either BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ or BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ as criteria for overweight and obesity.

We carried out a retrospective study (2012-2017) whose the aim was to determine whether a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ was an early predictive factor of response in patients with metastatic melanoma treated in first-line by targeted therapy or immunotherapy. The primary endpoint was the response 6 months after treatment initiation, defined as a complete response (CR) or partial response (PR). Secondary endpoints were the response according to the type of treatment administered and the response 12 months after treatment initiation. Logistic regression models were performed to identify potential associations between all clinical and biological data available of the global population. Interaction tests were used to identify an obesity-dependent effect among other factors. The study was conducted in 130 patients. The main data collected for the study are listed in Table 1. At 6 months, the logistic regression model including all patients and all variables (Table 2), showed that a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ increased the probability of achieving a PR or CR (OR=2.35 [1.01-5.48], $p=0.047$). A high Breslow index decreased the probability of achieving a response to treatment (OR=0.89 [0.80-0.99], $p=0.048$). A high WHO stage tended to decrease the probability of achieving a response to treatment without reaching significance (OR=0.40 [0.15-1.07], $p=0.07$). Treatment with targeted therapy also increased the probability of achieving a response to treatment (OR=4.76 [1.43-15.85], $p=0.011$). However, this effect is not seen with other therapies ($p=0.39$). Treatment response did not associate with other factors. At 12 months, the logistic regression model including all variables did not confirm the results obtained at 6 months even with targeted therapy.

Thus, in our study, a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ was significantly associated with a better therapeutic response after adjustment for the various possible confounding factors, and therefore

appeared to be an independent predictive factor that should be taken into account in future clinical trials. We also demonstrate that BMI is an early prognostic factor for the response to treatment (6 months) in patients in first-line therapy.

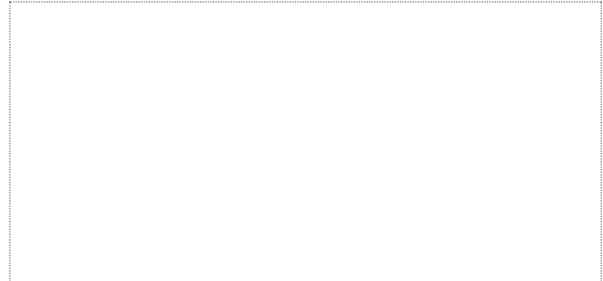
At the pathophysiological level, the obesity plays an important role in modulating chronic low-grade inflammation via the modulation of M2 macrophages, CD8 T cells, and Natural Killer T cells and several cytokines and adipokines and among them the adiponectin^{8, 9}. Adiponectin plasma concentrations are inversely proportional to body fat accumulation and high adiponectin serum levels are associated with a decrease in some cancers. In melanoma, a study has shown that patients with uveal melanoma had significantly lower adiponectin serum levels than controls ($p<0.001$) and patients with metastasis lower than patient without ($p=0.018$)¹⁰.

In conclusion, it is currently essential to define prognostic and predictive factors for treatment response in patients with metastatic melanoma. Our study shows that a high BMI is significantly associated with a better early therapeutic response in patients in first line of treatment particularly with targeted therapy and is an independent predictive factor.

References:

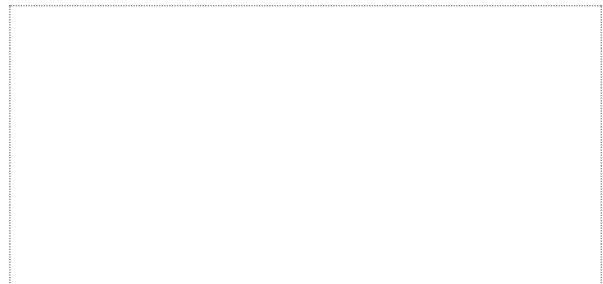
1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et Al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.
2. Da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, De Lima Lopes G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*. 2017 Jun;6(6):1143-1153.
3. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A et Al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77404-77415.
4. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR et Al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):310-322.
5. Donnelly D, S.Bajaj S, Jaehong Yu J et Al. The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. *J Immunother Cancer*. 2019 Aug 19;7(1):222
6. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, et Al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: an observational multi-Centre study. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10):e0204729.
7. Girish S. Naik^{1,2}, Sushrut S, et Al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019 Mar 29;7(1):89.
8. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:512-518.
9. De Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:332-338.
10. Sevim DG, Kiratli H. Serum adiponectin, insulin resistance, and uveal melanoma: clinicopathological correlations. *Melanoma Res*. 2016 Apr;26(2):164-72

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



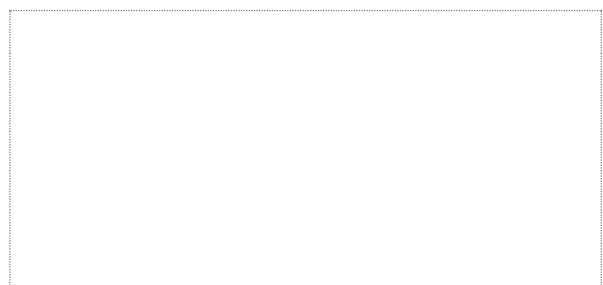
Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MARSAN

PRENOM : Fanny

Titre de Thèse : INDICE DE MASSE CORPORELLE ET REPONSE AU TRAITEMENT SYSTEMIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME METASTATIQUE

RESUME (10 lignes)

Le concept de « paradoxe de l'obésité » a été proposé récemment, où une meilleure survie et une meilleure réponse au traitement sont observées dans certains cancers tels que le carcinome rénal ou pulmonaire.

Le but de cette étude rétrospective de 130 patients nantais était de déterminer si l'obésité était associée à une meilleure réponse thérapeutique chez les patients atteints de mélanome métastatique et traités par thérapie systémique.

Le critère principal était la réponse thérapeutique 6 mois après le début du traitement.

Une meilleure réponse thérapeutique a été observée chez les patients obèses traités par thérapie ciblée, quel que soit l'indice de Breslow. Le changement de microenvironnement dû à l'inflammation chronique induite par l'obésité pourrait jouer un rôle important dans cette meilleure réponse, suggérant que l'obésité pourrait être un facteur pronostic à considérer.

MOTS-CLES

Mélanome métastatique, obésité, surpoids, thérapie ciblée, immunothérapie, réponse thérapeutique