

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 033024 4

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1999

THESE N°

168 / 1

**INTERFERON A HAUTES DOSES DANS LE TRAITEMENT
ADJUVANT DU MELANOME**

ETUDE MULTICENTRIQUE SUR 63 PATIENTS



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1999

par

Valérie LE BRUN

Née le 22 Octobre 1968 à Paris XI

Examineurs de la thèse

Monsieur le professeur BONNETBLANC
Monsieur le professeur BEDANE
Monsieur le professeur LABROUSSE
Madame le professeur TUBIANA- MATHIEU

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1999

THESE N° 168

**INTERFERON A HAUTES DOSES DANS LE TRAITEMENT
ADJUVANT DU MELANOME**

ETUDE MULTICENTRIQUE SUR 63 PATIENTS



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1999

par

Valérie LE BRUN

Née le 22 Octobre 1968 à Paris XI

Examineurs de la thèse

Monsieur le professeur BONNETBLANC
Monsieur le professeur BEDANE
Monsieur le professeur LABROUSSE
Madame le professeur TUBIANA- MATHIEU

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel 3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Kim et Lou Anne, pour le bonheur qu'ils m'apportent

A ma mère en témoignage de son dévouement ,de son soutien de tous les instants.

A mon père qui a su me guider et m'encourager en toutes circonstances.

A mon frère

A ma famille

A ma belle famille et notamment à Meï.

Et à tous mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie et Vénérologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

*Vous nous avez guidé dans la découverte de la dermatologie.
Nous avons pu bénéficier de la rigueur et de la richesse de votre
enseignement et de l'étendue de vos connaissances.*

*Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez
accordé au cours des semestres passés dans votre service et de la
bienveillante compréhension que vous nous avez toujours témoigné.*

*Très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider ce jury de thèse, qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre
gratitude et notre profond respect.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BEDANE

Professeur des Universités de Dermatologie et Vénérologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié le sujet de ce travail. Vous nous avez guidé et instruit lors de notre formation.

Pour votre bienveillance à notre égard , pour la grande richesse de votre enseignement, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Praticien Hospitalier

Chef de Service

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites de juger
notre thèse.*

Nous avons apprécié les fonctions d'interne dans votre service.

*Nous avons pu bénéficier de votre expérience et de votre
enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.*

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU
Professeur des Universités d'Oncologie Médicale
Chef de Service

Vous nous faites le très grand honneur de juger notre travail.

Nous avons pu bénéficier de votre expérience et de la grande richesse de votre enseignement.

Vous nous avez initié à l'Oncologie Médicale, soyez remerciée pour vos conseils attentifs et votre disponibilité.

Recevez ici le témoignage de notre admiration et de notre profond respect.

**A CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL, ET NOTAMMENT TOUS
MES REMERCIEMENTS A :**

Caroline DEBROCK ,

Merci pour ta patience , ta disponibilité et pour m'avoir aidée dans les analyses statistiques.

Serge BOULINGUEZ,

Merci pour ta disponibilité, ton enthousiasme au quotidien, ainsi que pour m'avoir aidée dans le recueil des données.

Dr Ravaud, Dr Chevreau, Dr Lesimple, Pr Revuz

Merci pour m'avoir permis d'accéder aux données des dossiers, sans lesquelles ce travail n'aurait pu être mené à bien.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. RAPPELS

2.1 Epidémiologie

2.2 Traitements adjuvants dans le mélanome

2.2.1 Les traitements déjà entrepris

2.2.2 L'immunothérapie

2.2.3 L'interféron

2.2.3.1 Propriétés

2.2.3.2 Pharmacodynamique

2.2.4 Les différents protocoles

2.2.4.1 L'interféron alpha à faibles doses et doses intermédiaires

2.2.4.2 L'interféron à hautes doses – Protocole Kirkwood

3. ETUDE CLINIQUE

3.1 Présentation de l'étude

3.2 Méthodologie

3.2.1 Les critères d'inclusion

3.2.2 Le suivi

3.2.3 Le recueil de données

3.3 Descriptif général

3.3.1 La population étudiée

3.3.2 Les mélanomes

3.3.2.1 Les types de mélanomes

3.3.2.2 Le Breslow

3.3.2.3 Le niveau de Clark

3.3.2.4 La topographie

3.3.2.5 Le stade du mélanome

3.3.2.6 L'envahissement ganglionnaire

3.4 Résultats de l'étude clinique

3.4.1 Les doses reçues

3.4.1.1 Les doses > à 80% de la dose théorique

3.4.1.2 Les doses moyennes

3.4.2 Les toxicités

3.4.2.1 Les toxicités grade 3

3.4.2.2 Les toxicités grade 4

3.4.2.3 L'évolution des toxicités grade 3-4

3.4.3 Les syndromes pseudo grippaux

3.4.4 Le statut des performances

3.4.5 Les troubles psychiatriques

3.4.6 Les toxicités biologiques

3.4.6.1 Les neutropénies

3.4.6.2 L'hépatotoxicité

3.4.7 Les toxicités plus exceptionnelles

3.4.8 La tolérance en fonction de l'âge

3.4.8.1 Les doses reçues

3.4.8.2 Les toxicités en fonction de l'âge

3.4.9 Le suivi

3.4.10 Les récurrences

3.4.11 La survie globale

4. DISCUSSION

5. CONCLUSION

GLOSSAIRE

- ◆ ACTH : Adrenal Cortico Trophic Hormone
- ◆ AJCC : Américan Joint Commitee on Cancer
- ◆ CP : Corynébactérium Parvum
- ◆ CRH : Corticotrophin releasing hormone
- ◆ DT : Dose théorique
- ◆ ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
- ◆ EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- ◆ FMG : French Mélanoma Group
- ◆ FSH : hormone folliculostimulante
- ◆ HLA : human leucocyte antigen
- ◆ IFN : Interféron
- ◆ IL 1 : Interleukine 1
- ◆ IM : intra musculaire
- ◆ IV : intra veineuse
- ◆ LH : hormone lutéinisante
- ◆ LMC : leucémie myéloïde chronique
- ◆ m² : mètre carré
- ◆ MUI : million d'unités internationales
- ◆ N : normale

- ◆ NCCTG : North Central Cancer Treatment Group
- ◆ NS : non significatif
- ◆ OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ◆ PDGF : Platelet derived growth factor.
- ◆ SC : sous cutanée
- ◆ SP : statut des performances
- ◆ SSR : survie sans récidence
- ◆ TNF : tumor necrosis factor
- ◆ VIH : virus immunodéficience humaine
- ◆ WHO : World Health Organisation

1. INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur, dont l'incidence est en forte augmentation ; en France on estime actuellement l'incidence du mélanome entre 7 à 8 cas pour 100.000 habitants par an (91). Le traitement standard du mélanome primitif isolé repose sur la chirurgie, dont les marges d'exérèse sont conditionnées par l'épaisseur. Le pronostic du mélanome avec extension ganglionnaire est lié au nombre de ganglions envahis. La survie globale à 10 ans, varie dans ces différents groupes de 2 à 72 % (20). Le risque élevé de récurrence systémique malgré une chirurgie d'exérèse complète pose la question d'un traitement adjuvant. La chimiothérapie adjuvante par voie générale n'a montré aucun bénéfice en terme de survie. Les études contrôlées sur l'immunothérapie en situation adjuvante ont donné des résultats hétérogènes, seul l'étude contrôlée de Kirkwood met en évidence un gain de survie d'un an en faveur du groupe traité (68). Le schéma thérapeutique utilisé par Kirkwood s'accompagne d'une toxicité importante. Dans cette dernière étude l'IFN est administré à fortes doses pendant un an. Sur cette seule étude l'IFN alpha 2b a reçu son autorisation de mise sur le marché en tant que traitement adjuvant du mélanome après exérèse chirurgicale complète. Nous nous sommes donc intéressés à la faisabilité d'un tel protocole.

Notre étude rétrospective a porté sur 63 patients, tous inclus dans le protocole interféron haute dose dans 5 centres différents :

- TOULOUSE : Centre Hospitalier De La GRAVE et Centre Anticancéreux
Claudius REGAUD
- LIMOGES : Centre Hospitalier DUPUYTREN Service de Dermatologie et de
Cancérologie
- BORDEAUX : Centre Anticancéreux BERGONIE
- RENNES : Centre Anticancéreux Eugène MARQUIS
- CRETEIL : Centre Hospitalier Henri MONDOR Service de Dermatologie

L'objectif de notre travail était double, d'une part étudier la tolérance à l'IFN à hautes doses et ses facteurs prédictifs, d'autre part, étudier la survie de ces patients et les comparer aux données de la littérature.

2. RAPPELS

2.1 Epidémiologie

L'incidence du mélanome a doublé en 10 ans dans la plupart des pays, notamment en Europe. La mortalité due aux mélanomes a augmenté dans les deux sexes, de 1970 à 1990 en Europe. Cette augmentation est de 89,2 % chez les hommes et de 72,6 % chez les femmes (12). En France l'augmentation de la mortalité par mélanome était de 6 % entre 1895 et 1925, de 7,7 % entre la fin des années 50 et le début des années 80, et de plus de 100 % dans les 2 sexes entre 1970 et 1990. Le nombre de nouveaux cas de mélanomes estimés pour l'année 1998 était de 41.600 aux Etats Unis avec 7.300 décès pour la même année. (3). Le traitement standard du mélanome primitif isolé repose sur la chirurgie dont les marges d'exérèse sont fonction de l'épaisseur du mélanome. Près de 80 % des mélanomes peuvent être guéris par la chirurgie. Le pronostic diminue avec l'épaisseur de la tumeur et l'extension ganglionnaire métastatique ; avec respectivement un taux de survie à 5 ans entre 47,9 et 69,3 % pour les premiers et entre 10 et 46 % pour les seconds. (20).

De nombreux essais thérapeutiques ont été effectués dans le but d'augmenter la survie à 5 ans des patients porteurs de mélanomes malins.

2.2 Traitements adjuvants dans le mélanome

2.2.1 Les traitements déjà entrepris

De nombreux traitements adjuvants ont été essayés dans les mélanomes à hauts risques de récurrences stade II et III.. Les études prospectives randomisées contre placebo ont évalué la chimiothérapie adjuvante : le Dédicène, le CCNU, et la chimiothérapie avec greffe autologue de moelle, aucune n'a démontré de bénéfice en terme de survie. La BCG thérapie a montré des résultats inégaux. L'essai le plus important de la World Health Organisation (WHO), n'a pas démontré de différence de survie significative par rapport au groupe contrôle (120). Un seul essai qui représente la compilation de deux études a rapporté une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale par rapport à un groupe traité par *Corynebacterium Parvum* . Cette étude a été l'objet de réserves, en raison du faible nombre de patients inclus, de l'absence de bras contrôle et des facteurs pronostics mal équilibrés. (9,84). Le *C. Parvum* a fait l'objet de deux études randomisées, dont aucune n'a démontré de gain de survie. (8,118). Le Levamisol a montré un bénéfice en termes de survie sans rechute et de survie globale dans une seule étude prospective randomisée. Cette différence disparaît après analyses multifactorielles (106). L'hormonothérapie par acétate de médroxyprogestérol a montré un bénéfice en terme de survie globale. Le North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) cherche à confirmer ces résultats sur une plus large échelle (30).

2.2.2 L'immunothérapie :

L'absence d'efficacité des traitements classiques a permis le développement des thérapies biologiques. Plusieurs observations suggéraient que le mélanome était une tumeur propice à l'utilisation de l'immunothérapie :

- 1) L'existence de régression de mélanomes, spontanée ou après transfusion sanguine (113).
- 2) L'augmentation de l'incidence du mélanome chez l'immunodéprimé (13).
- 3) L'augmentation de la survie chez les patients porteurs d'un vitiligo-like attribué à une réaction immune contre les antigènes mélanocytaires (25).
- 4) L'expression du HLA par les cellules mélanocytaires (65).
- 5) L'existence de lymphocytes dirigés contre les antigènes de surface du mélanome (61).
- 6) L'infiltration de lymphocytes CD8 en péri-tumoral dans les phases de croissance verticale des mélanomes (25).

L'immunothérapie active non spécifique dont le chef de file est l'IFN a été largement utilisée dans les mélanomes métastatiques. En regroupant les différentes études évaluant l'IFN, le taux de réponses objectives est de 16 %, ce qui comparable à la chimiothérapie. L'existence de réponses complètes durables, représentant un tiers des réponses objectives, notamment chez les patients porteurs de faibles volumes tumoraux, a conduit de nombreux cliniciens à utiliser l'IFN en tant que thérapeutique adjuvante.

2.2.3 L'interféron

2.2.3.1 Propriétés

Les IFN sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire de 15 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'IFN sont identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas homogènes et peuvent regrouper différentes espèces moléculaires d'IFN. L'IFN alpha 2b recombinant est une protéine hydrosoluble, ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*Escherichia coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'IFN alpha 2 humain leucocytaire (129). Une fois fixé à la membrane cellulaire l'IFN déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certains enzymes. Ce processus serait responsable de :

- L'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par les virus.
- L'effet antiprolifératif via la synthèse d'une protéine kinase qui augmente la différenciation et prolonge la durée du cycle cellulaire.
- L'activité immunomodulatrice avec activation des cellules natural killer, activation des cellules T cytotoxiques, induction des antigènes de classe 1 du complexe majeur d'histocompatibilité nécessaire à la présentation des antigènes tumoraux de surface.

- La modulation de l'expression des oncogènes au niveau nucléaire.
- L'inhibition de la néoangiogénèse en diminuant la prolifération des cellules endothéliales.

Ces propriétés rendent l'IFN particulièrement intéressant pour le traitement adjuvant du mélanome (61,65,105,130).

2.2.3.2 Pharmacodynamique

La posologie, la voie d'administration, la durée du traitement reste à déterminer. L'IFN alpha, est l'IFN le plus utilisé en raison des faibles réponses objectives obtenues avec l'IFN bêta et gamma, respectivement, 9 et 6 %. De plus, l'IFN gamma favoriserait les disséminations métastatiques dans différents modèles expérimentaux de mélanomes. (82). Les différentes voies d'administration ont été étudiées. Les voies sous cutanées et intramusculaires sont comparables. La voie intraveineuse permet d'utiliser des hautes doses avec moins d'effets secondaires que la voie IM. En effet après administration IV, les concentrations sériques d'IFN atteignent un pic maximal avec décroissance plus rapide qu'après injection SC et IM. L'administration quotidienne par voie IM entraîne donc une accumulation du taux sérique d'IFN, majorant ainsi la toxicité. De plus le pic plus élevé et plus rapidement atteint en voie IV, minimiserait la production et l'impact des anticorps anti-IFN (63). L'incidence des facteurs neutralisant de l'IFN est évaluée à 2,9 % chez les patients traités pour cancer et 6,2% chez les patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés sont faibles, évalués à moins de 10%, et ne sembleraient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun (129). Il est à noter que le titre des facteurs neutralisant l'IFN n'a pas été

dosé pour les hautes doses d'IFN. Dès 1990 les résultats sur la survie sans rechute et globale des protocoles utilisant l'IFN en continu, contre ceux utilisant l'IFN de façon cyclique étaient en faveur du premier (2). La dose optimale d'IFN n'a pas encore été définie. L'IFN a été testé à des doses variables selon les études.

2.2.4 Les différents protocoles

2.2.4.1 L'Interféron alpha à faibles doses et doses intermédiaires.

L'IFN à faibles doses a été testé dans trois études, la première : Etude WHO n°16 testant l'intérêt de l'administration d'IFN alpha 2a à faible dose sur une durée de trois ans chez des patients présentant une atteinte ganglionnaire métastatique, n'a pas montré de bénéfice pour la survie sans récurrence et la survie globale (24). La seconde a testé l'IFN alpha 2a à la posologie de 3 MUI, 3 fois par semaine pendant 18 mois chez des patients porteurs de mélanomes malins d'épaisseur supérieure à 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire. Le traitement semblait davantage reculer la date de la récurrence que modifier le taux de mortalité (50). La troisième est une étude autrichienne testant l'IFN alpha 2a à faible dose pendant un an chez des patients porteurs de mélanomes dont l'épaisseur était supérieure à 1,5 mm, a montré un bénéfice dans la survie sans rechute, mais pas dans la survie globale (73).

L'IFN été utilisé à dose intermédiaire dans deux études en cours d'évaluation. La première est une étude de l'EORTC – MCG débutée en 1996, comparant un bras contrôle à un bras de 10 MUI par voie SC, 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, suivi d'un an d'IFN à 10 MUI par voie SC 3 fois par semaine ou 2 ans d'IFN 5 MUI SC 3 fois par semaine. Chaque bras contenant 400 patients (82). Le second essai, scandinave MCG, compare un groupe observation à un groupe recevant 10 MUI par voie SC 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, suivi d'un ou 2 ans de 10 MUI par voie SC 3 fois par semaine (43).

2.2.4.2 Interféron hautes doses – Protocole Kirkwood

L'IFN à hautes doses a été testé dans deux études : la première a testé l'IFN alpha à la posologie de 20 MUI par m², par voie IM 3 fois par semaine pendant 12 semaines chez des patients porteurs de mélanomes supérieurs à 1,69 mm ou avec atteinte ganglionnaire. Il existait un bénéfice potentiel dans la survie sans récurrence des patients avec atteinte ganglionnaire en analyse de sous-groupes (31).

L'étude ECOG 1684 a mis en évidence l'efficacité du traitement d'IFN dans les mélanomes malins à haut risque de récurrence. Tous les patients inclus ont eu un curage ganglionnaire et ont été subdivisés en fonction de l'absence ou de la présence d'une atteinte ganglionnaire de façon synchrone ou non. Les envahissements extra capsulaires ont été exclus de l'étude. L'IFN alpha 2b a été administré à la dose maximale tolérée de 20 MUI par m², par jour, par voie IV, pendant 1 mois, puis à la dose de 10 MUI par m², 3 fois par semaine, par voie SC pendant 48 semaines. Le bras témoin étant un bras

d'observation, sur 287 patients, dont 280 ont été évaluables. La toxicité a été notable avec des réductions de doses et de délais, dans 36 % des cas. Deux patients sont décédés de toxicités hépatiques en début d'étude. Plus de 80 % du traitement a pu être réalisé chez 70 % des patients pendant la phase d'induction IV, et lors des 3 premiers mois de l'entretien. L'arrêt du protocole pour toxicité a été rare après le quatrième mois. Après un recul de 7 ans, il existe un bénéfice significatif en terme et survie sans rechute et de survie globale en faveur du bras traité par IFN. La survie sans récurrence à 5 ans augmente de 42 %, et la survie globale de 24 %. Lors de l'analyse par sous-groupes, le bénéfice du traitement n'est pas significatif pour les patients sans atteinte ganglionnaire, par contre, il l'est pour les patients avec atteinte ganglionnaire, notamment en cas d'atteinte synchrone initiale. La médiane de survie sans récurrence était 1,7 an, contre un an pour le bras contrôle. La médiane de survie globale était de 3,8 ans pour le bras IFN contre 2,8 ans pour le bras témoin (68). Cette étude a été critiquée sur plusieurs points, notamment l'absence de stratification en fonction du nombre de ganglions envahis, le déséquilibre de l'indice de Breslow entre les 2 bras, la toxicité du protocole (116). L'étude ECOG 1690, comparait 3 groupes : IFN hautes doses selon le même protocole que l'ECOG 1684, l'IFN faibles doses à la posologie de 3 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 104 semaines à un groupe observation. 608 patients ont été évalués après un suivi médian de 52 mois. Lors de l'analyse intermédiaire, l'IFN hautes doses montrait un bénéfice de la survie sans rechute, non retrouvé dans les faibles doses sur 2 ans. Il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie globale, qui d'après Kirkwood était secondaire à l'administration d'IFN chez les patients récidivant dans le groupe contrôle, rendant non significatif l'allongement de survie globale.

Une étude sur la qualité de vie a été menée en parallèle à l'étude ECOG 1684. Le bénéfice clinique en terme de survie sans rechute et de survie globale du traitement adjuvant par IFN chez les patients porteurs d'un mélanome à haut risque de récurrence, contrebalancerait les effets secondaires sur la qualité de vie liés à la toxicité du protocole (27). Nous nous sommes donc attachés à évaluer l'importance de cette toxicité, et la faisabilité d'un tel protocole sur une population de 63 patients.

L'incidence du mélanome, son risque de rechute élevée lorsqu'il existe une extension ganglionnaire, le pronostic de survie de 5 ans, sont autant d'arguments pour instaurer un traitement adjuvant. Dans cette recherche, seule l'étude de Kirkwood montre un bénéfice de survie globale des patients porteurs d'un mélanome de stade III, et traités par IFN hautes doses. En raison des très hautes doses d'IFN utilisées pour la première fois, de l'importance des toxicités rapportées par Kirkwood, nous nous sommes intéressés à la faisabilité d'un tel protocole. Nous avons observé les doses reçues, les toxicités les plus fréquentes présentées par les patients, ainsi que les toxicités les plus exceptionnelles, étudié leur évolution, l'existence de facteurs prédictifs au développement de celles-ci, l'existence des sous groupes de tolérance et le suivi des patients.

3. ETUDE CLINIQUE

3.1 Présentation de l'étude

Les patients étaient porteurs de mélanomes de hauts grades (stade IIB) dont l'exérèse avait été large, ou de mélanomes à extension ganglionnaire loco-régionale : Découverte grâce à la recherche du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie pour 3 patients et à la palpation pour le reste des patients, suivi d'un curage ganglionnaire systématique. Le mélanome était classé selon les stades de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Les 63 patients étaient tous inclus dans le protocole IFN alpha 2b à hautes doses pour ces mélanomes à hauts risques de récidives.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Les critères d'inclusion

Un bilan d'inclusion a été réalisé avant chaque traitement afin d'éliminer une contre-indication et/ou une extension métastatique non symptomatique. Il était pratiqué : un scanner thoracique ou radio pulmonaire, un scanner abdominal ou échographie abdominale, un scanner cérébral, et, en fonction de la localisation, un scanner pelvien, ou une échographie pelvienne, une évaluation de la fonction thyroïdienne pour 50 patients, associée à un bilan standard comprenant un bilan hépatique, une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, un électrocardiogramme, une mesure isotopique de la fraction d'éjection ventriculaire et une consultation psychiatrique pour 16 patients.

3.2.2 Le suivi

Il différait selon les centres d'origine et la tolérance au traitement :

A la phase d'induction, tous nos patients ont été suivis en hospitalisation, avec évaluation clinique quotidienne et biologique bihebdomadaire.

A la phase de maintenance, la surveillance clinique était mensuelle ou bimensuelle par le médecin traitant ou en consultations avancées, ou par le médecin du centre d'origine, associée à un contrôle biologique mensuel, bimensuel de la numération formule sanguine, du bilan hépatique. Les doses reçues, les différences de poids, le statut des performances et les effets secondaires étaient colligés dans l'observation. L'évaluation des toxicités se faisait en fonction de leur nature et de leur intensité, cotée suivant les différents stades de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les grades 3 et 4 ont fait l'objet d'une recherche particulière en raison des réductions de doses qu'ils impliquent. Les grades 1 et 2 ont été également colligés mais étaient incomplets en raison de l'absence d'implication thérapeutique de ces derniers grades. Une exception cependant, concernant le statut des performances où les grades 2 étaient mentionnés. Les réductions de doses étaient très hétérogènes et 16 à 50% pour les toxicités grade 3. Les reports de doses n'ont pu être enregistrés qu'à la phase d'induction.

3.2.3 Le recueil de données

Nous avons étudié pour chaque patient :

- L'âge moyen au moment du diagnostic du mélanome
- Le sexe
- Les caractéristiques du mélanome
- Le stade du mélanome selon l'AJCC
- L'existence d'un curage ganglionnaire avec le nombre de ganglions envahis et l'existence d'une rupture capsulaire
- Le délai entre la chirurgie et la mise en route de l'interféron
- Les doses reçues chaque semaine pour la phase d'induction, et chaque mois pour la phase d'entretien
- Les toxicités cliniques et biologiques les plus fréquentes : syndromes pseudo grippaux, troubles digestifs, troubles psychiatriques, fatigue, perte de poids, perturbations hématologiques et hépatiques. Par semaine pour la phase d'induction, par mois pour la phase de maintenance
- Les toxicités plus exceptionnelles.
- La prise de médicaments associés
- Les reports de doses
- Le nombre de rechute, de décès, d'arrêt pour toxicité et la date de chaque événement
- La topographie des rechutes, le traitement de seconde intention et sa tolérance. (CF annexe).

3.3 Descriptif général

3.3.1 Population étudiée

Nous avons étudié 63 patients dont l'âge médian au moment du diagnostic de mélanome était de 51 ans. Les femmes étaient relativement plus jeunes que les hommes avec une moyenne d'âge de 44,4 ans contre 52,8 ans pour les hommes. L'âge médian au moment de l'introduction de l'interféron était de 51,5 ans.

	POPULATION (N = 63)	FEMMES (N = 25)	HOMMES (N = 38)
AGE MOYEN	49,5 (+/-14,9)	44,4 (+/-14,1)	52,8 (+/-14,6)
AGE MEDIAN	51,5	44	59,5
DELAI MOYEN MELANOME/RECIDIVE	17 (+/- 24)	21,7 (+/- 31,8)	13,7 (+/- 16,2)
DELAI MEDIAN	9	11	8

Notre population était formée de 25 femmes soit 39,7% et, 38 hommes soit 60,3%. Ces patients ont été recrutés dans 5 centres : .

La répartition suivant les différents centres, s'est faite comme suit :

- 35 % de TOULOUSE,
- 30 % de LIMOGES,
- 19 % de BORDEAUX,
- 11 % de RENNES
- 5% de CRETEIL.

3.3.2 Les mélanomes

3.3.2.1 Les types de mélanomes

Il s'agissait de mélanomes :

- de type SSM : 37 %
- de type nodulaire : 37 %
- inclassable : 10 %
- non connu : 8 %
- sans primitif retrouvé : 8 %.

Il a été retrouvé l'existence d'un nævus dans 6 cas soit 9,5 %. Le mélanome était ulcéré dans 3 cas soit 5,2 %.

3.3.2.2 Le Breslow

Le Breslow était réparti en 4 stades selon les normes européennes :

- Stade 1 < à 0,75 mm
- Stade 2 entre 0,76 et 1,5 mm
- Stade 3 entre 1,51 et 4 mm
- Stade 4 > à 4mm

La répartition se fait comme suit :

- Stade 1 : 2 %
- Stade 2 : 13 %
- Stade 3 : 58 %
- Stade 4 : 27 %
- Le Breslow était mentionné dans 82,54 % des cas.

3.3.2.3 Le niveau de Clark

Niveau d'invasion tumorale selon Clark. Le niveau de Clark était déterminé pour 46 patients, soit 73 % :

- Niveau 1 (in situ) : 0
- Niveau 2 (derme papillaire) 7 %
- Niveau 3 (derme papillaire comblé) 15 % -
- Niveau 4 (derme réticulaire infiltré) : 63 % -
- Niveau 5 (atteinte de l'hypoderme) : 15 %.

3.3.2.4 La topographie

Le mélanome atteignait par ordre décroissant de fréquence :

- Le tronc : 31 %
- Les membres inférieurs : 30 %
- Tête et cou : 11 %
- Membres supérieurs : 10 %
- Acral : 8 %
- Muqueuse : 2 %
- Primitif inconnu : 8 %.

3.3.2.5 Le stade du mélanome

Les mélanomes ont été stadifiés selon l'AJCC (CF annexe 1) :

- Stade IIIA : 76,2 % dont 57 % avec extension ganglionnaire métasynchrone et 19 % avec extension ganglionnaire synchrone
- Stade IIB : 10 %
- Stade IIN2B : 6 %
- Stade III sans primitif retrouvé : 10 %
- Stade IV : 2 %.

3.3.2.6 L'envahissement ganglionnaire

Quarante huit patients présentés un envahissement ganglionnaires régional dans le territoire de drainage lymphatique du mélanome.

Pour 12 patients l'envahissement ganglionnaire était concomitant de la découverte du mélanome.

Pour 36 patients il s'agissait d'un envahissement ganglionnaire à distance avec une moyenne entre la découverte et la récurrence de 22,9 mois ($\pm 25,8$).

Le nombre moyen de ganglions envahis était de 3,1 (± 4) chez 55 de nos patients qui avait subi un curage ganglionnaire.

La médiane était de 1.

22 % de nos patients avaient plus de 3 ganglions envahis.

69,8 % des patients ont eu un curage ganglionnaire dont le nombre de ganglions étaient connu, et qui comportait en moyenne 13,6 ganglions ($\pm 7,9$) avec des extrêmes allant de 1 à 33 ganglions prélevés par curage.

3.4 Résultats de l'étude clinique

3.4.1 Les doses reçues

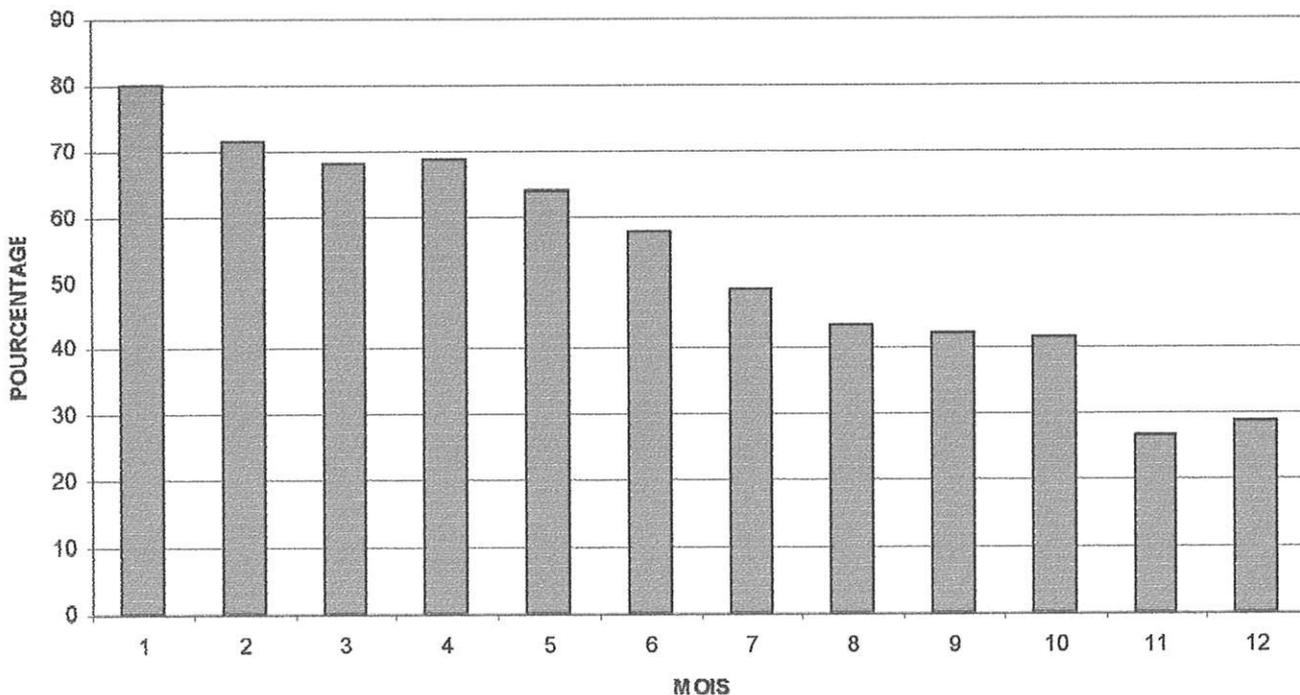
3.4.1.1 Les doses > à 80 % de la dose théorique

A la phase d'induction 80 % des patients ont reçu plus de 80 % de la dose théorique. Il existait une décroissance rapide entre la première et la quatrième semaine : de 95,2 % à 76,2 % des patients recevait plus de 80 % de la dose théorique.

A la phase de maintenance, les patients recevant plus de 80 % de la dose théorique étaient :

- 73,2 % au premier trimestre
- 63,5 % au deuxième trimestre
- 44,9 % au troisième trimestre
- 34,2 % au onzième mois
- 28,9 % au dernier mois.

POURCENTAGE DE PATIENT RECEVANT PLUS DE 80% DE LA DOSE THEORIQUE SELON LES MOIS

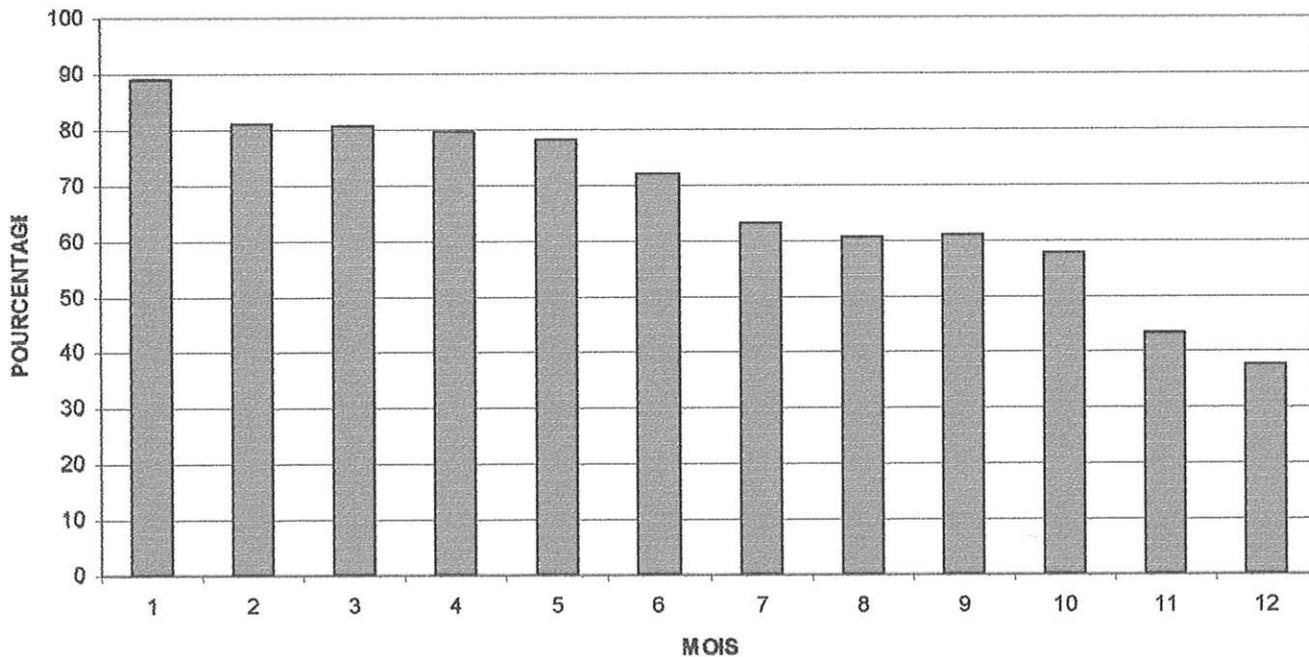


3.4.1.2 Les doses moyennes

La dose moyenne reçue par patient, par rapport à la dose théorique, était de :

- 89 % à la phase d'induction
- 80 % au troisième mois
- 72 % au sixième mois
- 61 % au neuvième mois
- 37 % au douzième mois.

DOSE MOYENNE D'IFN /PATIENT/MOIS



Trente trois pour cent des patients ont poursuivi le protocole, après adaptation de dose, pendant un an. Si nous incluons les patients ayant récidivé, le taux est de 66 %. Treize patients, soit 20,6%, ont présenté des reports de doses à la phase d'induction ou en début de phase de maintenance. Le report moyen de dose était de 2,69 semaines, concernant 53,8% de femmes et 46,2% d'hommes.

3.4.2 Les toxicités

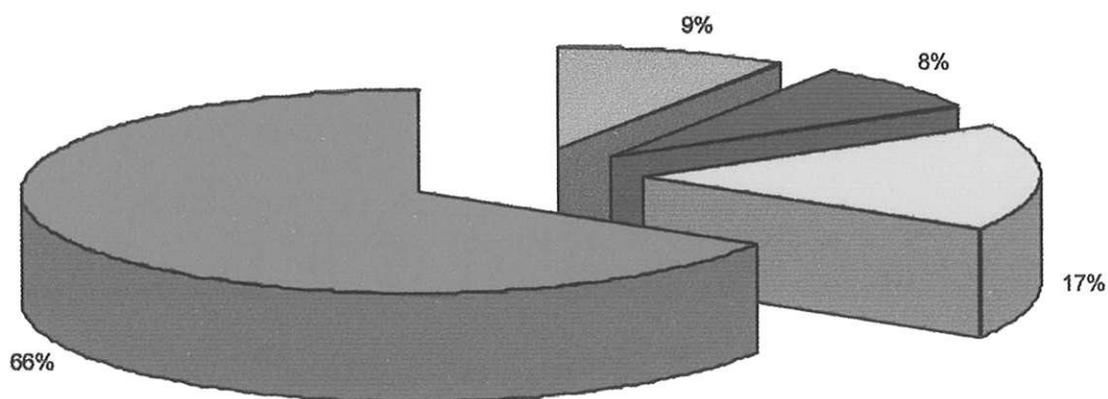
- 73 % des patients ont présenté au moins une toxicité grade 3-4.
- 56 % des réductions de doses étaient secondaires à des toxicités cliniques
- 44 % à des toxicités biologiques.
- Il n'y a pas eu de toxicités grade 5.
- Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes, pour les toxicités.

3.4.2.1 Les toxicités grade 3

Sur le plan clinique :

- 66 % des réductions de doses étaient dues à une altération du statut des performances
- 17 % à des troubles psychiatriques
- 9 % à des syndromes pseudo grippaux
- 8 % à des troubles digestifs

TOXICITES CLINIQUES GRADE 3



■ SD GRIPPAL

■ TOXICITES DIGESTIVES

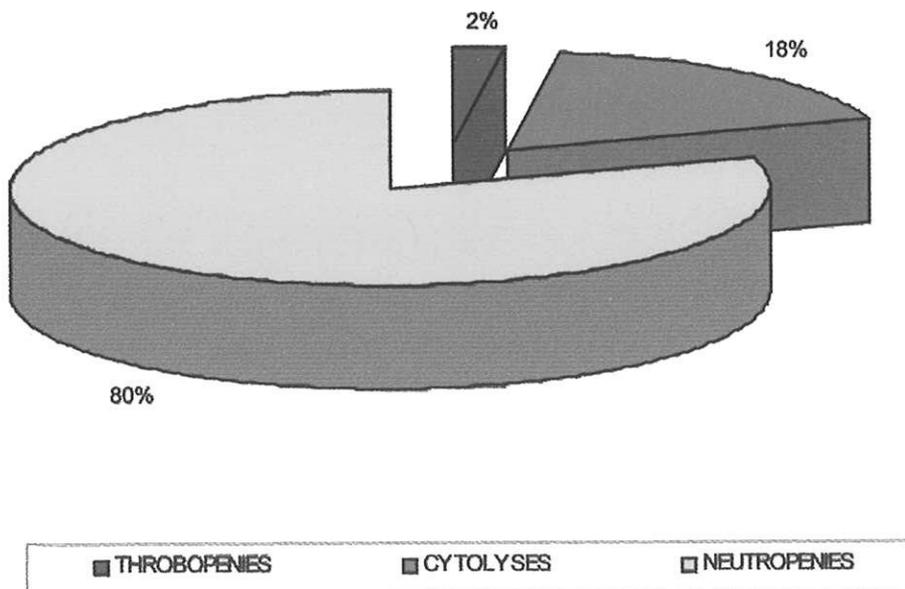
■ TOXICITES PSYCHIATRIQUES

■ STATUT DES PERFORMANCES

Sur le plan biologique :

- 80 % des diminutions de doses étaient liées à des neutropénies
- 18 % à une hépatotoxicité
- 2 % à des thrombopénies.

TOXICITES BIOLOGIQUES GRADE 3



3.4.2.2 Les toxicités grade 4

Quinze patients soit 23,8 % des patients ont présenté un arrêt de protocole pour une toxicités de grade 4.

Les toxicités responsables d'arrêt de protocole étaient par ordre décroissant :

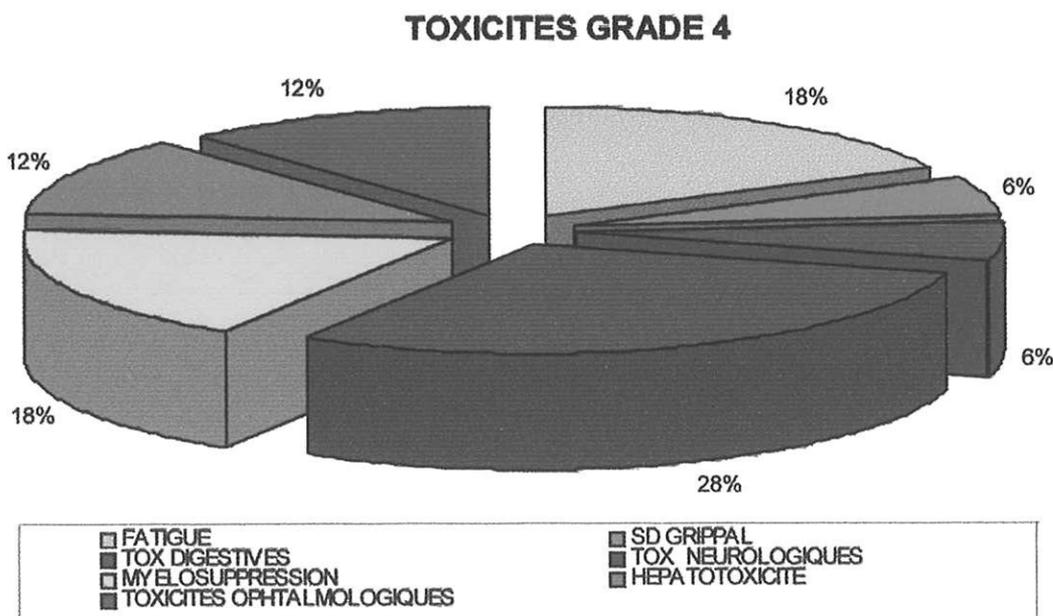
Les troubles neurologiques : 5 cas (29,4 %)

L'altération du statut des performances : 3 cas (17,64 %) – la myelosuppression : 3 cas (17,64 %)

Les toxicités ophtalmologiques : 2 cas (11,76 %) et hépatiques : 2 cas (11,76 %)

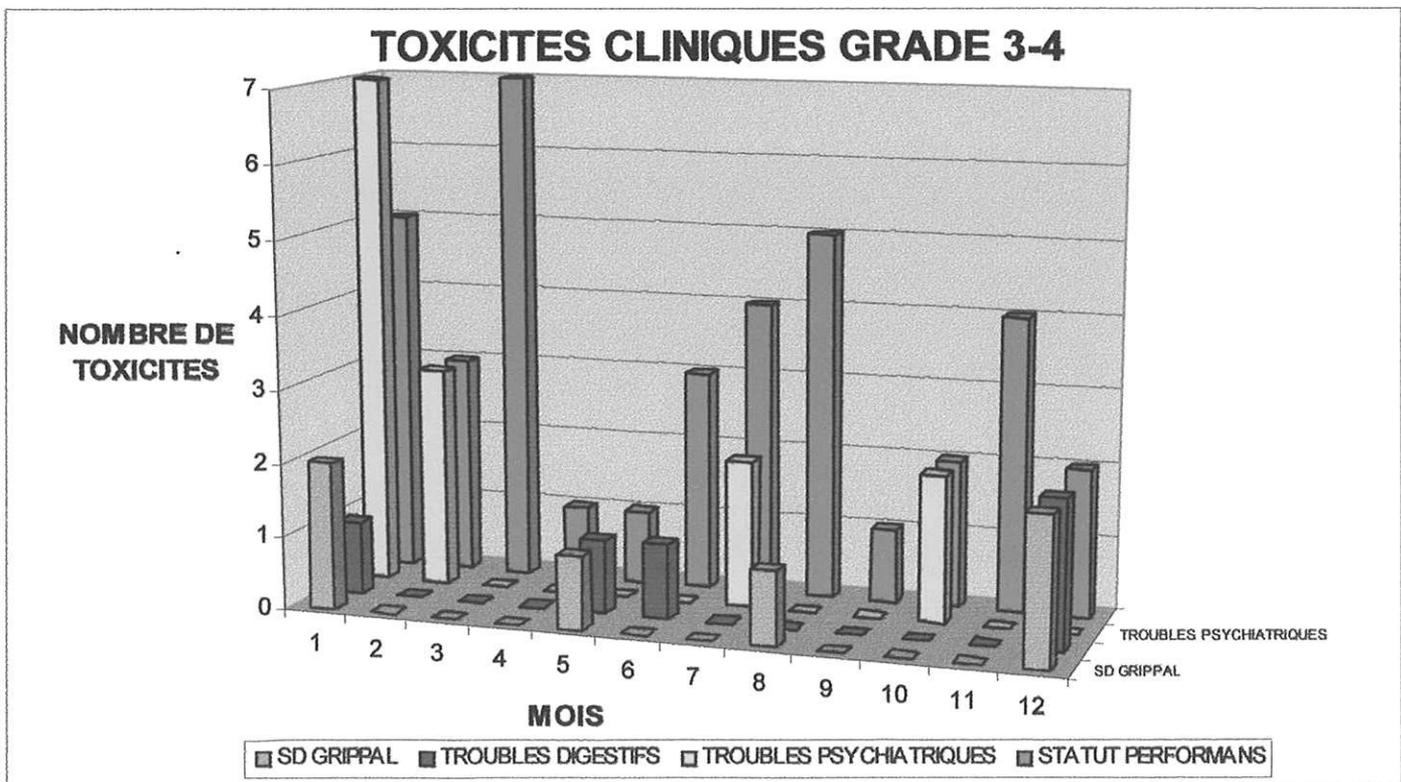
Les troubles digestifs : 1 cas (5,8 %) et grippaux : 1 cas (5,8 %)

Cinq patients ont présenté une toxicité grade 4 durant la phase d'induction et 10 durant la phase de maintenance. Deux patients ont présenté des toxicités cumulées sur les troubles psychiatriques et le statut des performances.



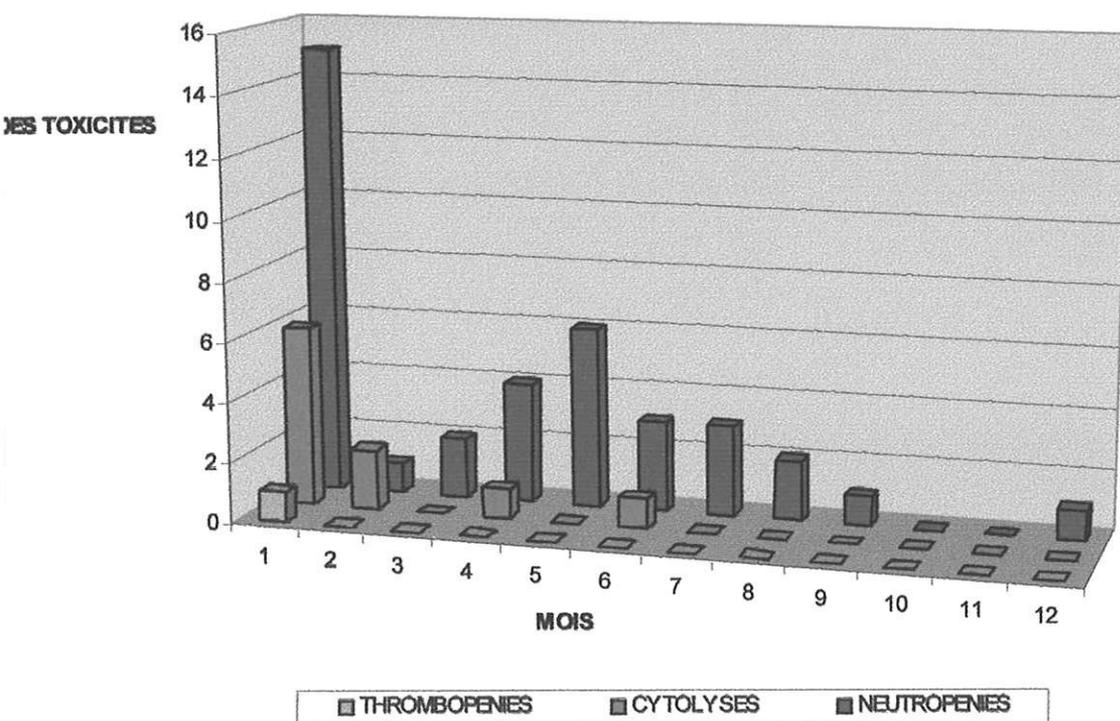
3.4.2.3 Evolution des toxicités grade 3-4

Le syndrome pseudo grippal était une toxicité limitante à la phase d'induction qui diminuait à la phase de maintenance. L'altération du statut des performances était maximale lors des trois premiers mois, s'améliorait transitoirement en début de phase de maintenance et sa fréquence augmentait de nouveau entre le deuxième trimestre et la fin du traitement. Deux catégories de troubles psychiatriques étaient observées. Les premiers, survenaient à la fin de la phase d'induction, les seconds étaient observés lors des deux derniers trimestres de la phase de maintenance. Les troubles digestifs augmentaient toute la durée du traitement.



Les neutropénies étaient les toxicités les plus nombreuses, comme l'hépatotoxicité, elles étaient présentes durant tout le traitement, avec un pic de fréquence à la phase d'induction.

TOXICITES BIOLOGIQUES GRADE 3-4



Il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les patients présentant des toxicités grade 3-4 à la phase d'induction et ceux présentant ces toxicités à la phase de maintenance.

3.4.3 Les syndromes pseudo grippaux

Ils comprennent un syndrome fébrile, des myalgies, des arthralgies, des frissons, des tremblements. Ils représentaient une toxicité limitante à la phase d'induction. Ils étaient le plus souvent, contrôlés par les antipyrétiques.

3.4.4 Le statut des performances

Les toxicités portant sur le statut des performances, sont des toxicités évaluant la fatigue ; le temps passé alité et la capacité à réaliser les actes de la vie quotidienne. Vingt sept patients ont présenté des toxicités de grade 3-4 portant sur le statut des performances soit 42,8 %, avec un nombre total de 38 toxicités.

La moyenne d'âge était de :

- 49,7 ans (± 15) pour les patients ne présentant aucune toxicité
- 52,4 ans ($\pm 12,4$) pour les patients ayant présenté une toxicité
- 57,2 ans ($\pm 13,3$) pour les patients ayant cumulé les toxicités, cette différence reste non significative.

Le sex ratio des patients présentant des toxicités sur le statut des performances est de 0,9.

Le pourcentage de perte de poids par rapport au poids initial était évalué à 12,85% par patient présentant une toxicité grade 3-4 sur le statut des performances et 5,13 % pour ceux qui n'en présentaient pas. Cette différence est significative ($p < 0,001$).

Le cumul des toxicités sur le statut des performances n'était pas un facteur prédictif de rechute du mélanome.

3.4.5 Les troubles psychiatriques

Quatorze patients ont présenté des troubles psychiatriques de grade 3-4. L'âge moyen était de 55 ans (± 12) et le sex ratio de 1,8.

Les troubles psychiatriques regroupaient deux catégories d'événements :

- Les premiers surviennent à la phase aiguë .Ils regroupent :
- Les crises d'agitation
- Les bouffées délirantes aiguës
- Les états maniaques
- Les états dépressifs

représentant 50 % des troubles psychiatriques des grades 3-4. Quatorze pour cent de ces troubles aigus étaient source d'arrêt de protocole.

Les seconds correspondaient à des états anxiodépressifs chroniques sévères d'installation progressive : 57 % ont été précédés de syndromes dépressifs de grade intermédiaire. Un cas de mélancolie survenant durant la phase de maintenance, nécessitait une hospitalisation en secteur psychiatrique. 42,8 % des troubles psychiatriques apparaissant à la phase maintenance, persistaient trois mois après l'instauration d'un traitement par antidépresseurs et anxiolytiques .

3.4.6 Les toxicités biologiques

3.4.6.1 Les neutropénies

Cinquante pour cent des patients présentaient au moins un épisode de neutropénie grade 3. Trente deux patients avaient présenté des neutropénies ayant nécessité :

- 35 réductions de doses
- 3 arrêts de protocole à la phase d'induction motivés par : Trois sepsis dont 2 à point de départ du cathéter central et 1 à point de départ digestif. Un total de 9 épisodes infectieux avait été relevé, s'associant dans 30 % des cas à une neutropénie et dont 44% était à point de départ du curage ganglionnaire. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre l'existence d'une infection et un intervalle de temps séparant le curage ganglionnaire du début du traitement par IFN inférieur à 4 semaines.

Pour 17 patients évaluable, la durée moyenne de la neutropénie était inférieure à 3 jours à la phase d'induction.

3.4.6.2 L'hépatotoxicité

Dix cas de toxicités hépatiques de grade 3-4 ont été rapportés. Il s'agissait dans tous les cas d'hépatites cytolytiques, 40 % survenant à la fin des inductions. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la prise de médicaments hépatotoxiques : paracétamol, antidépresseurs, anxiolytiques, et le grade d'hépatotoxicité.

3.4.7 Les toxicités plus exceptionnelles

- Les dysthyroïdies

Quatre patients avaient présentés des dysthyroïdies : deux hypothyroïdies chez 2 hommes dont un présentait un antécédent d'hypothyroïdie auto-immune, traitée par l'augmentation de l'opothérapie substitutive.

Deux hyperthyroïdies chez 2 patientes non symptomatiques.

Ces toxicités étaient survenues lors du troisième trimestre de la phase de maintenance pour 3 patients. Les anticorps antithyroïdiens n'avaient pas été dosés.

- Les impuissances

Quatre hommes ont présenté une impuissance lors des 2 derniers trimestres de la phase de maintenance. Celles ci étaient associées dans 75 % des cas à un syndrome dépressif grade 3, et résolutive dans 2 cas sous sildénafil.

- Les hypertriglycéridémies

Quatre hypertriglycéridémies ont été rapportées dont 2 majeures avec un taux de triglycérides circulants $>$ à 5 N, elles concernaient 4 hommes sans surcharge pondérale, sans antécédents particuliers. Ces anomalies étaient de découvertes fortuites, sans qu'il n'ait été retrouvée de pancréatite aiguë. La baisse des taux était spontanée sans toutefois obtenir de normalisation.

- Les troubles neurosensoriels

a) Les troubles ophtalmologiques.

Les troubles visuels étaient retrouvés chez 7 patients, 4 femmes et 3 hommes comprenant :

Trois douleurs orbitaires dont 2 survenaient à la phase d'induction, spontanément régressives après un report de doses d'une semaine, et ne réapparaissant pas à la réintroduction d'IFN à doses identiques.

Un épisode de diplopie transitoire spontanément régressif, chez un homme de 47 ans.

Une oblitération de la veine centrale de la rétine, survenant chez une femme jeune, sans antécédent, au sixième mois avec une baisse de l'acuité visuelle résiduelle, entraînant un arrêt du traitement.

Un épisode de rétinopathie objectivé par l'examen à la lampe à fente avec nodules dysoriques bilatéraux fond d'œil, nécessitant également un arrêt du protocole.

Un épisode de baisse de l'acuité visuelle avec scotome central, en rapport avec une névrite optique, nécessitant une réduction de doses de 30 % par rapport à la dose théorique de la phase de maintenance.

b) Les manifestations auditives :

Une patiente a présenté une surdité bilatérale de perception d'apparition brutale avec résolution de la symptomatologie fonctionnelle en une semaine sous Acétazolamide et méthylprednisolone. Le scanner cervical était normal, le bilan immunologique comprenant des facteurs antinucléaires, des anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles, les anticorps anticartilages étaient négatifs. La recherche d'un syndrome des antiphospholipides était négative. L'hypothèse retenue était celle d'une surdité d'origine vasculaire.

c) Les troubles cardiovasculaires :

Les patients présentant des antécédents cardiovasculaires ont été exclus du protocole à l'exception de ceux présentant une hypertension artérielle contrôlée. Trois patients ont présenté des épisodes d'hypertension artérielle sévère, contrôlée par une prise d'inhibiteurs calciques par voie orale, dont un ayant motivé une baisse de doses en raison de sa répétition. 4 hypotensions artérielles ont été relevées, 50 % à la phase d'induction et 50 % découvertes de façon fortuite lors de la phase de maintenance correspondant à des hypotensions de grade 1-2, non symptomatiques. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par mesure isotopique avait objectivé une diminution de 15 % de la fraction d'injection ventriculaire chez un patient à la fin de la phase d'induction. A la fin du traitement la fraction d'éjection ventriculaire s'était normalisée. Nous n'avons pas observé de troubles du rythme cardiaque.

d) Les troubles digestifs :

Ce sont les plus fréquents, l'anorexie était constante. Elle était responsable d'une perte de poids estimée à 8,9 % pour les 50 patients évaluables. Vingt-trois patients (46%), ont présenté une perte de poids supérieure à 10 % du poids initial avec une perte de poids moyenne de 11.9 %. L'anorexie était associée pour 36 % des patients à des nausées, pour 12,7 % à une dysgueusie et pour 20 % à une diarrhée de type cholériforme. Un de nos patient a présenté un épisode de diarrhée sévère nécessitant un remplissage par macromolécules lors de la phase d'induction. Quatre épisodes de gastrites et 2 épisodes de reflux gastro-oesophagiens étaient observés.

3.4.8. La tolérance en fonction de l'âge.

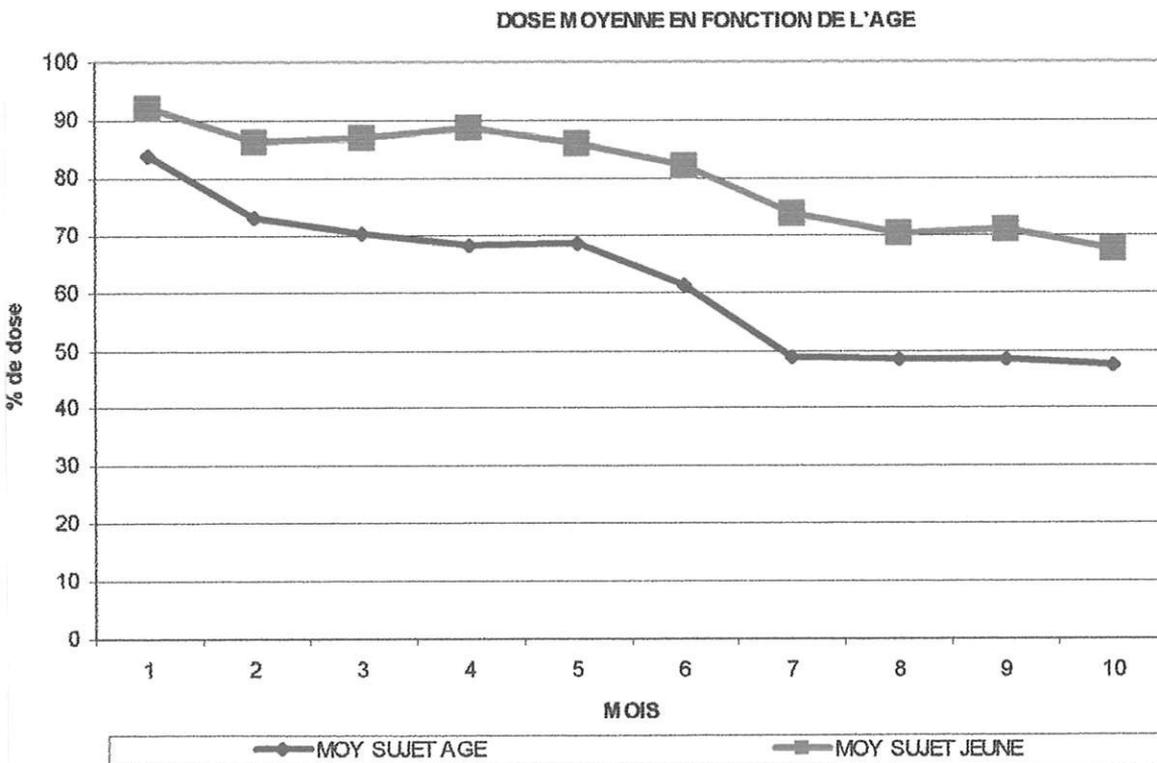
Notre recueil de données révélait une différence de doses administrées entre les différents centres, notamment pour le premier et le dernier mois du protocole ,avec 94% de la dose théorique administrée à Bordeaux contre 87% sur Limoges pour la phase d'induction et respectivement 50,2% contre 31% pour le dernier mois. Trente huit pour cent des patients de plus de 60 ans provenaient de Limoges et 19% de Bordeaux, probablement en rapport avec une population plus âgée dans le Limousin. Nous avons essayé de déterminer quel était l'influence de l'âge sur la tolérance et la faisabilité du protocole.

Une analyse de la tolérance a été effectuée en fonction des tranches d'âge \geq à 60 ans et $<$ à 60 ans. Cette population représentait 26 patients soit 41,2% du total des patients.

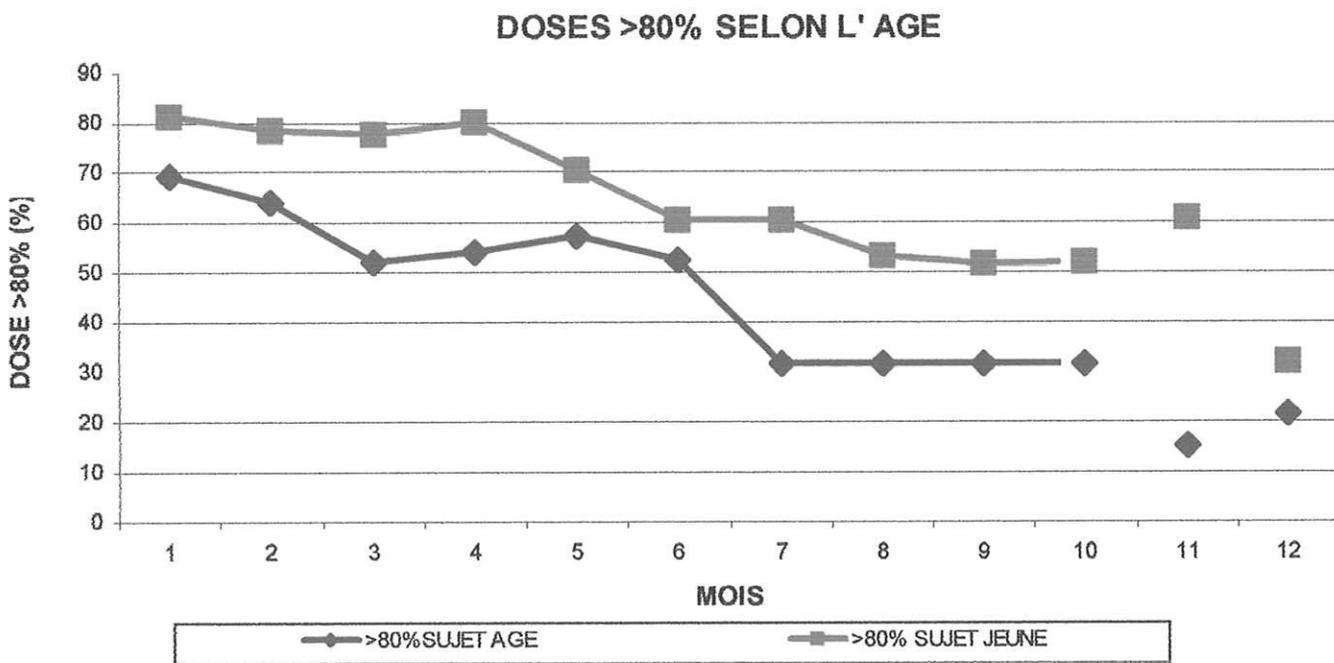
3.4.8.1 Les doses reçues

Les doses moyennes par patients par mois selon l'âge.

La dose moyenne d'IFN était de 76,3 % ($\pm 25,6$) par rapport à la dose théorique chez les sujets de moins de 60 ans, contre 63,9 % ($\pm 33,7$) de la dose théorique chez les sujets plus âgés. La comparaison des courbes de doses moyenne d'IFN mois par mois en fonction de l'âge révélait une différence non significative.



42 % des personnes de > 60 ans recevaient des doses > à 80 % de la dose théorique contre 55 % pour les sujets de < 60 ans (graphe). A l'induction les doses > 80% de la dose théorique représentaient 84,4 % pour les > 60 ans et 92 % pour les < 60 ans. A la phase de maintenance, il persistait une différence non significative. Nous avons comparé les différences des hautes doses mois par mois, bien qu'il existe une progression de la différence, celle-ci reste non significative sur le plan statistique.



Les report de doses concernait 11,5% des sujets de plus de 60 ans et 27 % des sujets de moins de 60 ans. Les sujets de plus de 60 ans avaient un report de doses moyen de 2 semaines et les moins de 60 ans de 2,9 semaines.

3.4.8.2 Les toxicités en fonction de l'âge

Les toxicités grade 3-4 sont par ordre décroissant,

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| a) Chez les sujets de ≥ 60 ans | b) chez les sujets de < 60 ans |
| 1) la fatigue 44 % | 1) la neutropénie 44 % |
| 2) la neutropénie 24 % | 2) la fatigue 28 % |
| 3) les troubles psychiatriques 16 %. | 3) les troubles psychiatriques 9 % |

Trente six pour cent des patients de < 60 ans ont présenté une toxicités grade 3-4 sur le statut des performances et 53,8 % pour les patients de > 60 ans, différence non significative. Il n'y avait pas plus de toxicités grade 3-4 cumulées sur le statut des performances chez les sujets > 60 ans. Pour ce qui étaient des troubles psychiatriques, 26,9 % des patients > 60 ans ont présenté une toxicités grade 3-4 contre 16,6 % des sujets < 60 ans, la différence reste non significative. Le délai au traitement était de 3 semaines pour les moins de 60 ans et 2,5 semaines pour les plus de 60 ans (NS).

3.4.9 Le suivi

Le suivi moyen par rapport au début de l'interféron était de 20,48 mois ($\pm 10,22$), avec une médiane de 17 mois. Le suivi moyen par rapport au mélanome était de 38,10 ($\pm 26,97$) avec une médiane de 34 mois.

3.4.10 Les récurrences

Quarante quatre pour cent, soit 28 patients, ont récidivé après un recul moyen de 52,5 mois (+/- 35,8).

Sur les 44 % des patients ayant récidivé, 64,2 % ont récidivé durant le protocole.

38 % des récurrences sont au niveau des ganglions régionaux. Pour 28,6 % des patients la diffusion était en de multiples sites.

Le sex ratio des patients ayant récidivé était de 1,8 et l'âge médian de 55,5 ans contre un sex ratio de 1,2 pour les patients sans rechute et un âge médian de 49 ans.

Les ulcérations étaient absentes dans le groupe avec rechute et au nombre de 3 dans le groupe sans rechute.

84,4 % des Breslow étaient supérieurs à 1,51 mm et 75 % des niveaux de Clark étaient supérieurs au troisième niveau pour les patients avec rechute. Ils étaient respectivement de 61 % et 50 % dans le groupe sans rechute.

La topographie tête et cou était de 15,15 % pour le premier groupe contre 26,9 % dans le second.

Le nombre moyen de ganglions envahis était de 3,19 % (± 3) dans le groupe avec rechute avec 42,8 % de ruptures capsulaires et de 2,44 (± 4) avec 38,2 % de rupture capsulaire dans la seconde population.

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre ces différents groupes, que ce soit pour l'âge, l'existence d'une ulcération, le Breslow, le Clark, la topographie, l'envahissement ganglionnaires et l'existence d'une rupture capsulaire.

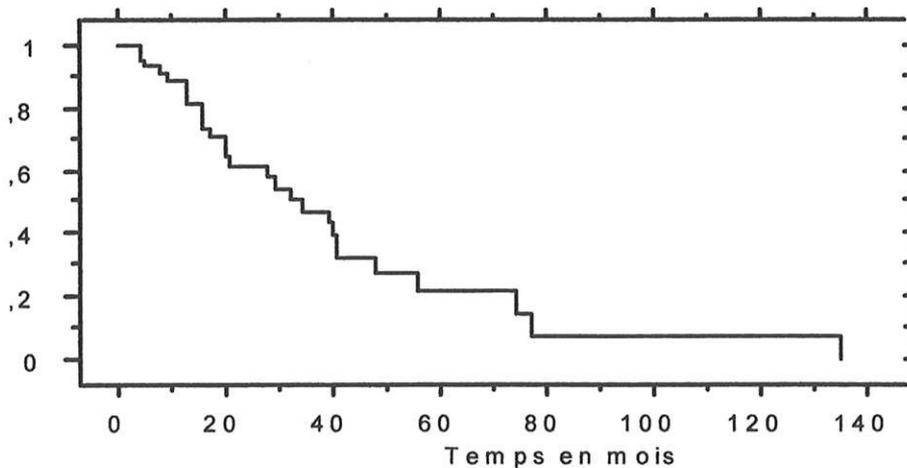
Il n'a pas été noté de différences significatives en terme de doses reçues ou d'augmentation des délais entre ces 2 groupes.

39,3 % des patients ont reçu une chimiothérapie en seconde intention par Dacarbazine ou Fotémustine : 21,2 % ont présenté des épisodes de myelosuppression de grade 4, après la première cure de chimiothérapie, nécessitant une augmentation du délai au traitement de 3 à 4 semaines entre les cures.

COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE :

ESTIMATION DE LA SURVIE SANS RECHUTE

25%	16,000
50%	34,000
75%	56,000
Moyenne	41,927



3.4.1.1 La survie globale.

13 patients sont décédés soit 20 % des patients après un recul moyen de 46,81 mois (+/-38,9).

La moyenne d'âge était de 53,5 ans (\pm 20.7) sans différence significative entre les hommes et les femmes.

Onze décès étaient secondaires à des mélanomes multimétastatiques, un secondaire à une embolie pulmonaire et un à une complication septique de la chimiothérapie seconde. Tous les patients décédés des mélanomes évolutifs avaient rechuté.

Le sex ratio était de 0,57. Les femmes décédées de mélanomes étaient nettement plus jeunes que les hommes avec un âge médian de 47 ans pour les premières et de 67 ans pour les seconds. Il n'existait pas de différence significative, pour les décès, entre les hommes et les femmes.

Il n'était pas noté d'ulcération.

72,7 % des Breslow étaient $>$ 1,51 mm d'épaisseur et \geq niveau 3 de Clark chez les patients décédés, alors que 83,7 % des Breslow étaient \geq 1,5 mm et 69,7 % étaient $>$ niveau 3 de Clark pour les patients non décédés.

La topographie tête et cou représentait 36,36 % des localisations chez les patients décédés contre 19,1 % chez les patients non décédés.

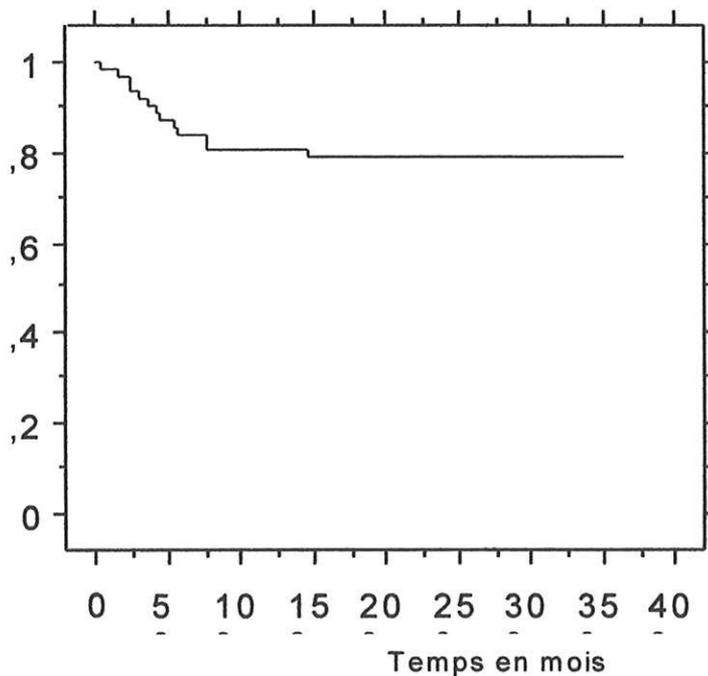
Le nombre moyen de ganglions envahis était de 4,17 (\pm 3,9) et 62,5 % de rupture capsulaire, contre 2,56 de ganglions envahis (\pm 4,1) avec 53,8 % de rupture capsulaire dans la population vivante. Le curage ganglionnaire emportait en moyenne 12,5 (\pm 8,8) chez les patients vivants alors que chez les patients décédés il était de 12 (\pm 8,2).

Il n'y avait pas de différence en termes de doses reçues et de délai de doses entre les différents patients. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les sujets décédés et vivants pour l'indice de Breslow, le niveau de Clark, l'importance de l'envahissement ganglionnaire, la topographie du mélanome, le nombre de ganglions prélevés au curage ganglionnaire.

Les sujets plus âgés décédaient plus précocement sans que cela soit significatif.

COURBE DE SURVIE GLOBALE :

Graphe de Survie globale Kaplan-Meier



4. DISCUSSION

Notre étude a porté sur la faisabilité de protocole IFN hautes doses dans le traitement adjuvant du mélanome.

Nous avons calculé les doses moyennes et supérieures à 80 % de la dose théorique mois par mois, en réajustant chaque mois le nombre de patients sous IFN. Nous indiquons donc la capacité des patients à recevoir des hautes doses d'IFN ainsi que les doses moyennes effectives pendant la durée totale du traitement.

Les doses moyennes reçues durant la phase d'induction était de 95,5 % de la DT, et de 91 % durant la phase de maintenance, dans le protocole ECOG 1684 (69). Ils étaient dans notre protocole respectivement de 89 % et 64,9 % et de 83,9 % et 54,25 % pour les sujets de plus de 60 ans. Les doses sont équivalentes à la phase d'induction mais nettement plus basse à la phase de maintenance notamment chez le sujet de plus de 60ans.

Dans l'évaluation des patients ayant reçu plus de 80 % de la dose totale (DT), Kirkwood n'inclus pas les patients ayant présenté des toxicités grade 4 ou 5. Il évalue la capacité des patients à recevoir des hautes doses d'IFN, parmi les patients n'ayant pas présenté de toxicités grade 4 ou 5, tolérant relativement bien le traitement .

DOSES > 80% DE LA DOSE THEORIQUE

	<u>Notre protocole</u>	<u>Notre protocole réajusté</u>	<u>Le protocole Kirkwood</u>
1 ^{er} trimestre	73,2 %	78,1 %	62 %
2 ^{ème} trimestre	63,5 %	66,5 %	40 %
3 ^{ème} trimestre	44,9 %	46,9 %	30 %
11 ^{ème} mois	28,9 %	22,9 %	25 %

Nous avons donc effectué une correction selon l'évaluation de Kirkwood, afin de pouvoir comparer les résultats.

Les doses supérieures à 80 % de la dose théorique sont très élevées durant les deux premiers trimestres, les doses moyennes restent supérieures à 60 % de la dose théorique durant les 3 premiers trimestres de traitement ; indiquant que lorsque les patients arrivent à poursuivre le traitement ils tolèrent des hautes doses durant les 9 premiers mois. Par contre, les doses diminuent en dessous des 50 % pour les doses moyennes et les hautes doses, indiquant une difficulté à poursuivre le traitement dans sa durée et à maintenir des doses élevées sur une longue période.

Dans le protocole ECOG 1684, 74 % des patients ont poursuivi le protocole dans sa totalité, après adaptation des doses. Parmi ceux-ci, les patients ayant rechuté sont inclus. Si l'on considère le nombre effectif de patients ayant réalisé un an de traitement, en déduisant les rechutes, ce taux diminue à 39 %. Il en est de même pour notre protocole où le pourcentage diminue de 66 à 33 %. Nous ignorons actuellement les paramètres pharmacodynamiques en cause dans le gain de survie obtenue par Kirkwood. L'injection d'IFN par voie veineuse à très hautes doses durant le premier mois est-elle nécessaire ? Est-ce les hautes doses prolongées sur un an ? L'étude de Creagan, explorant les très hautes doses sur une courte période (31), ou les faibles doses sur une longue période, dans l'étude de Grob n'ont pas montré de bénéfice significatif en terme de survie. La raison invoquée à l'utilisation de très hautes doses en début de protocole est que le pic plasmatique élevé obtenu permettrait une éradication des micrométastases. Pourtant il n'a pas été rapporté dans la littérature de relation dose dépendant en terme d'immunomodulation pour l'IFN (64).

Kokoshka en 1990 suggérait que la durée du protocole, l'administration en continu, était plus efficace (73). Lors des premiers essais d'IFN, le protocole de courte durée ou le protocole d'administration cyclique montraient une augmentation du délai à la rechute avec un taux de rechute équivalent lors de l'arrêt du traitement (2).

Les différences observées entre notre protocole et le protocole Kirkwood résident dans le maintien de doses élevées sur une période de un an ; avec une différence dans les doses moyennes reçues à la phase de maintenance liée à l'administration de faibles doses au dernier trimestre dans notre protocole. L'âge plus élevé de notre population, la difficulté à poursuivre le traitement dans cette tranche d'âge du fait d'épisode de toxicité plus important, peut expliquer en partie cette variation même si celle ci n'est pas significative. 20% des patients présentaient des délais de doses avec en moyenne un report de 2,9 semaines, dans notre étude. Ce report de dose atteignait 24% des patients dans le protocole de Kirkwood (48). Cette variation n'est pas le reflet exact de la réalité puisque nous n'avons pas pu collecter les reports de doses durant la phase de maintenance, du fait d'une trop grande hétérogénéité dans le recueil des données.

Les motifs des réductions de doses sont les toxicités grade 3-4. 67 % des patients du protocole 1684 ont présenté des toxicités grade 3 et 9 % des grades 4, soit un total de 78% des patients. Dans notre étude, les fréquences sont respectivement de 73 et 22 %. La fréquence des grades 3 est équivalente dans les 2 études. La nature des toxicités les plus limitantes était, l'altération du SP et les troubles psychiatriques dans les 2 protocoles. Nous avons codifié l'altération du SP selon la cotation de l'OMS, équivalente à celle du WHO utilisée par Kirkwood.(CF annexe 2).

Tableaux comparatifs entre l'étude de Kirkwood et notre étude.

Fréquence des toxicités grade 3-4 en fonction de leur type.

	<u>Grade 3</u>		<u>Grade 4</u>	
	<u>Kirkwood</u>	<u>Notre étude</u>	<u>Kirkwood</u>	<u>Notre étude</u>
S.P.	23 %	42,8 %	4 cas	3 cas
Dépressions	9 %	22 %	3 cas	5 cas
Sd grippaux	18 %	9 %	2 cas	1 cas
Neutropénies	25 %	50 %	1 cas	1 cas
Hépatotoxicités	14 %	15,8 %	2 cas	2 cas

Les différences observées sur les deux premières toxicités sont probablement à relier dans notre étude aux doses plus importantes prescrites, ainsi qu'à une population plus âgée. En effet l'âge médian était de 49 ans dans le protocole Kirkwood contre 52 pour nous avec 42,8 % de patients d'âge supérieur à 60 ans. Trente six pour cent des patients de moins de 60 ans présentaient une toxicité sévère sur le SP, contre 53,8% pour les plus de 60 ans. Il en est de même pour les dépressions : 16,6 % chez les sujets jeunes contre 26,9 chez les sujets plus âgés. L'absence de différence significative ne peut confirmer le nombre plus important de toxicités sévères observées chez les plus de 60 ans. Une étude sur un plus grand nombre de patients serait nécessaire afin de confirmer cette différence.

Dans son étude, Creagan (31) qui employait 20 millions d'unités par m², 3 fois par semaine par voie IM pendant 12 semaines, retrouvait 20 % d'atteintes du SP, ce qui est similaire au pourcentage de Kirkwood, pour les doses moindres, mais il présentait également une population plus âgée, avec un âge médian de 53 ans (31). L'âge était un facteur limitant à la poursuite des hautes doses (> 80 %) sur toute la durée du traitement : la différence de doses bien que non significative entre les 2 groupes d'âge, se majorait entre le premier et le douzième mois.

Les grades 4 représentent un petit nombre de patients peu comparables en sous groupe de fréquence. La différence principale réside dans les troubles psychiatriques, plus nombreux dans notre étude. La présence d'antécédents psychiatriques, chez 2 de nos patients, inconnus à l'inclusion, peut expliquer cette inégalité. De plus, il existe 2 cas de toxicités cumulées associant dans les 2 observations un syndrome dépressif sévère à une asthénie intense majorant le nombre de toxicités grade 4. Kirkwood ne mentionne pas l'existence de ce cumul de toxicités. Le recueil prospectif des données a certainement permis une meilleure définition et classification des toxicités. La fréquence des toxicités de grade 4 est due également aux toxicités plus exceptionnelles portant notamment sur les toxicités ophtalmologiques dont il n'est pas fait mention dans le protocole ECOG 1684. La faible fréquence de ces troubles peut expliquer à elle seule ces variations.

L'évolution des toxicités a été très différente. Kirkwood décrit des toxicités de grade 4 uniquement à la phase d'induction, alors que seul 33 % de nos toxicités de même grade se sont déroulées pendant cette phase. Nous avons déjà mentionné que les doses reçues par nos patients étaient supérieures, cette différence est d'autant plus importante si l'on considère les sous-classes d'âge inférieures à 60 ans ; même si les différences de doses entre les plus et moins de 60 ans ne sont pas significatives. Les toxicités de grade 4 présentées lors de la phase de maintenance concernaient 10 patients dont 6 avaient moins de 60 ans.

Les syndromes pseudo grippaux étaient fréquents durant la phase d'induction. Deux études incluant les leucémies myéloïdes chroniques traités par IFN alpha, chez 91 patients en essai de phase II et chez 355 patients en essai de phase III, sur une période de un à trois ans, montraient que l'incidence des troubles constitutionnels étaient de 80 à 99% (125). Malgré leurs fréquences, ces troubles restaient bien contrôlés par le paracétamol et n'entraînaient pas de réductions de doses conséquentes.

Nous observons 2 cas de myalgies fébriles au douzième mois, étiquetées syndrome grippal. Ces myalgies pourraient correspondre à des réactions inflammatoires, voir de nécroses au point d'injection d'IFN ou à des rhabdomyolyses, et ce d'autant que les syndromes grippaux sont classiquement observés en début de traitement (121). Une activité procoagulante de l'IFN a été évoquée pour expliquer ces effets secondaires.

Les toxicités de grade 2 n'étaient pas colligées de façon systématique car n'entraînant pas d'implication thérapeutique. Elles représentaient le maximum des toxicités observées par Kirkwood. Les troubles neurologiques de grade 2 pourraient s'intégrer dans le cadre des atteintes cognitives : elles correspondent à des troubles mnésiques, de la concentration et de la vigilance. Ces derniers ont été rapportés dans la littérature.

L'utilisation prolongée de cytokines comme l'IFN, peut être responsable de toxicités sévères notamment au niveau du système nerveux central, pouvant altérer des fonctions vitales comme la température, le sommeil, l'appétit, la reproduction, le comportement (83).

Les effets neurologiques de l'IFN correspondent, soit à des effets directs de l'IFN alpha sur le système nerveux central, soit à une cascade d'effets liée à l'interaction d'autres cytokines (83).

Les troubles de la vigilance ont été rapportés pour des doses uniques de 0,1 MUI d'IFN alpha chez des sujets volontaires sains. Après une injection unique de 1,5 MUI il est noté un ralentissement des performances et du temps de réaction six à dix heures après l'injection. Ces troubles correspondraient à un équivalent de démence sous corticale frontale. Des troubles identiques sont observés dans les

maladies Parkinson ainsi que les scléroses en plaques évolutives (94). Les troubles cognitifs sont l'apanage de l'immunothérapie comme l'a montré Meyers en comparant 2 populations de patients ayant les mêmes tumeurs solides métastatiques avec des critères démographiques identiques où il existait 18 % de troubles cognitifs dans le groupe chimiothérapie contre 50 % dans le groupe agents biologiques. (94) Le facteur le plus important semble être la durée du traitement comme le montre une étude chez des patients recevant de l'IFN hautes doses pour des leucémies myéloïdes chroniques où 55 % des patients étaient atteints de troubles cognitifs après 26 mois d'IFN (101).

La corrélation entre le degré de l'atteinte des fonctions cognitives et la dose d'IFN semble être limitée (83). Le mode d'administration est également un des éléments conditionnant le degré de neurotoxicité : l'injection intra ventriculaire d'IFN, pour métastases méningées, entraînait dans 7 cas sur 9 des états neurovégétatifs avec un délai de trois semaines pour recouvrir un statut neurologique identique (93). Il n'a pas été rapporté de majoration de toxicités neurologiques avec la voie IV.

Le taux de dépressions induites par l'IFN est actuellement inconnu. Dans une récente étude, les auteurs rapportaient que les effets psychiatriques de l'IFN avaient été sous estimés en raison de leur méconnaissance et de leur assimilation à l'altération du statut des performances (125).

Les résultats préliminaires d'une enquête neuropsychologique prospective chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique avant et pendant le traitement par IFN hautes doses, retrouvent une augmentation significative des syndromes dépressifs avec 70 % des patients atteints durant le traitement (83). La fréquence de ces symptômes est nettement plus élevée que celle de notre étude, qui est de 22,2 %. Cette différence s'explique par les recueils de données, établis de façon rétrospective pour notre étude, et de façon prospective pour la première. Le suivi psychologique spécialisé et la réalisation de tests psychométriques sembleraient augmenter artificiellement la fréquence des doléances (89). De plus, les troubles cognitifs étaient inclus dans la première étude.

De rares cas de décompensation psychiatrique aiguë ont été observés dans la littérature incluant des déliriums et des psychoses dès le début du traitement, ainsi que des troubles à type de culpabilité, persécution, désillusion nihiliste appartenant aux dépressions psychotiques. Notre expérience repose sur 2 observations dont une rapportait une décompensation psychotique chez un sujet de 66 ans aux antécédents de troubles de la personnalité, à la première semaine de traitement. Elle nécessitait l'arrêt de l'IFN, la mise en route d'un traitement neuroleptique lourd. La symptomatologie a persisté jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de l'IFN. Notre étude montrait des neurotoxicités résolutive deux à trois semaines après l'arrêt de l'IFN alpha, cependant, il a été rapporté une neurotoxicité séquelle persistant quelques mois à quelques années après le traitement sans qu'il y ait de récurrence de la maladie ou d'emploi de thérapie neurotoxique. (56).

Le second concernait un patient présentant une dysphorie sévère avec idées suicidaires apparue dès le début du traitement et nécessitant son arrêt. Les idées suicidaires et passage à l'acte sont évalués de 0 à 30% selon les études (125).

Les troubles dysphoriques apparaissant tardivement seraient secondaires à des troubles cognitifs et constitutionnels, ils ont entraîné une symptomatologie chronique. La probabilité de développer des toxicités neuropsychiatriques, secondaires à l'IFN alpha était corrélée à la dose, mais également à la durée d'administration de l'IFN objectivée par la présence d'un pic de fréquence survenant dans la deuxième partie de la phase de maintenance. Ces patients présentaient des troubles psychologiques appartenant aux critères de dépressions majeures avec anédonies et troubles de la vigilance. Une récente étude a montré que l'humeur des patients en début de traitement serait un facteur prédictif de l'apparition d'un syndrome dépressif. Sur une échelle de valeur mesurant l'intensité de la tristesse de l'humeur, celle-ci est significativement plus augmentée dans le groupe de patient présentant une dépression (22). Plusieurs mécanismes possibles sont en cause dans les troubles neuropsychiatriques liés à l'IFN alpha. Il possède une similitude structurelle et fonctionnelle avec l'ACTH et les bêta-endorphines. L'IFN alpha peut stimuler ou inhiber l'axe corticotrope en fonction de sa concentration. Les perturbations de l'axe corticotrope s'observent parfois dans les dépressions majeures. Il a été décrit des hypertrophies surrenaliennes chez des patients déprimés, suggérant qu'il existe une sécrétion chronique d'ACTH chez ces individus, jouant un rôle dans leur dépression (17).

La dépression est une entité bien définie mais elle comporte des symptômes communs avec l'altération du statut des performances. Les dépressions induites par l'IFN comportent une symptomatologie atypique comme la fatigue, la léthargie, l'hypersomnie et la baisse de l'appétit(17). L'existence de toxicités cumulées portant à la fois sur la dépression et le SP montre bien la difficulté que nous avons eu à séparer ces 2 entités aux frontières communes. Cependant la dépression sévère n'était pas associée de façon significative à l'asthénie. La fatigue était particulièrement intolérable pour les doses supérieures à 10 MUI par m², entraînant des modifications de doses. Le terme de fatigue est lui-même est une entité aux limites imprécises, pour les physiologistes la fatigue est considérée comme une diminution de la capacité à effectuer un travail ; pour les pathologistes la fatigue peut représenter un indicateur d'un désordre neuromusculaire ou métabolique ; pour les psychiatres la fatigue peut être un symptôme de dépression associé à une baisse de motivation à la réalisation d'activités physiques ou psychiques. La fatigue chronique chez les patients présentant un cancer, représente une diminution des capacités physiques et mentales et ce malgré un sommeil et un repos adéquat, pouvant persister pendant des mois ou des années après la fin du traitement. La fatigue serait autant corrélée à l'anxiété, à la dépression, qu'au stress émotionnel. (110). Le stress prolongé représenterait la cause majeure de fatigue chez les patients atteints de cancer. Une étude sur la fatigue réalisée chez 30 patients, porteurs de mélanomes malins, traités par IFN hautes doses, montrait que la fatigue atteignait l'affect avec une baisse de la motivation et une modification de l'humeur.

Cette fatigue augmentait durant les premières semaines d'IFN par voie intraveineuse atteignant un pic à 6 semaines du traitement, et était très élevée jusqu'à la dixième semaine. Les patients de cette étude rapportaient une incidence significative du stress psychologique et de la dépression, en cause dans leur fatigue (33). Une des explications données à cette fatigue serait également la production de cytokines pro-inflammatoires, entraînant une pathologie neuromusculaire identique à celle observée dans les syndromes post-poliomyéliques. Un récent essai portant sur l'amantadine, est en cours afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement sur la fatigabilité neuromusculaire dans les syndromes post-poliomyéliques (42).

De nombreuses interventions non pharmacologiques comme l'exercice, la prise en charge psychosociale, les distractions, les modifications diététiques semblent améliorer la fatigue. Les désordres endocriniens observés durant le traitement par IFN semblent contribuer de façon significative à la fatigue (108).

L'incidence des dysfonctionnements thyroïdiens varie entre 8 à 20 % suivant les études.(104). Dans notre protocole elle était de 6,3 %, cette faible incidence est probablement liée au fait que ces troubles ne sont pas dose dépendant, comme l'a démontré Watanabé, qui n'a retrouvé aucunes différences entre les patients traités par IFN à des doses > et < à 10 Millions d'unités, par semaine, pour hépatite C.

Ces manifestations atteignaient aussi bien les hommes que les femmes, confirmant que le sexe n'est pas un facteur favorisant (124). Une augmentation du traitement substitutif a été nécessaire chez un seul patient aux antécédents d'hypothyroïdie ; les 3 autres normalisant leur fonction thyroïdienne après réduction d'IFN. Ceci confirme l'absence de nécessité à traiter ces dysthyroïdies asymptomatiques, dont la guérison est constante dans un délai de 3 à 8 mois.(14).

La présence d'anticorps antithyroïdiens avant traitement serait un facteur prédictif du développement des dysthyroïdies, avec une incidence de 3,6 % chez les patients non porteurs d'anticorps, contre 59 % pour ceux présentant ces anticorps. Il semble donc raisonnable de préconiser chez ces patients une surveillance tous les deux mois de la TSH, de même, chez les patients présentant une asthénie intense. Le mécanisme par lequel l'IFN induirait ce dysfonctionnement thyroïdien n'est pas encore élucidé. L'IFN n'agit pas directement sur les thyrocytes isolés, il semble agir via une cascade de cytokines mettant en jeu l'IFN gamma et l'interleukine 2 (58). L'axe corticotrope est également modifié pendant le traitement par IFN. Lors de la phase aiguë de l'administration de l'IFN, il est noté une stimulation du relargage de l'ACTH et du cortisol.(28,99), puis trois semaines après le début de l'IFN, une adaptation de l'axe corticotrope avec une diminution de sa stimulation. Toutefois ces patients gardent une réponse explosive au CRH stimulant le relargage d'ACTH et de cortisol de façon bien

plus importante qu'escomptée, signifiant qu'il existe un contrôle anormal du relargage de l'ACTH et du cortisol chez ces patients.

Durant la phase aiguë et chronique du traitement par IFN haute dose, l'axe gonadotrope est inhibé, pouvant expliquer les impuissances sexuelles observées chez 4 de nos patients. Cet effet secondaire n'a pas été recherché de façon systématique, le nombre de patients a donc été probablement sous estimé. La diminution des stéroïdes sexuels circulant est rapportée dans les 2 sexes lors de traitements par IFN petite dose (117). Cependant leur implication clinique ainsi que leur mécanisme reste indéterminés. Les impuissances jouaient très probablement un rôle dans la genèse et l'entretien des syndromes dépressifs. Le recueil même des données, ne nous permet pas de conclure quant à la valeur prédictive de l'impuissance, dans l'apparition ou l'aggravation des troubles de l'humeur.

Il y a peu de résultats concernant l'effet de l'IFN sur la libido de la femme ainsi que l'ovulation (58). En 1982 une étude portant sur cinq femmes volontaires démontre qu'il existe une diminution du taux des oestrogènes et de la progestérone avec un taux circulant normal de FSH et de LH évoquant la possibilité d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire chez ces patientes (62). La faible fréquence de ces insuffisances ne permet pas de savoir s'il s'agit là d'une association fortuite ou d'une relation causale. La seule donnée que nous ayons eue quant à la fertilité, a été une grossesse sans anomalie, chez une femme de 29 ans motivant l'arrêt du traitement.

Nous avons été surpris par l'incidence (11,11 %) et la sévérité des troubles ophtalmologiques au cours du traitement. Ces données concordent avec une récente étude démontrant la présence de lésions rétiniennes chez 42 % des patients, le plus souvent asymptomatiques, régressant à l'arrêt du traitement (60). Quelques rares observations de douleurs oculaires brutales identiques à nos 2 patients sont rapportées sans que le mécanisme soit élucidé, nécessitant également des réductions de doses. Les études portant sur les toxicités ophtalmologiques liées à l'IFN ne font pas mention d'épisode d'occlusion de la veine centrale de la rétine. Quant à notre patiente, elle a conservé une baisse d'acuité visuelle significative après l'épisode aigu.

Les surdités appartiennent aux manifestations neurosensorielles toxiques de l'IFN. L'incidence des surdités de perception est de 35 % sur une série prospective de 49 patients, sous IFN pour hépatite. L'apparition des symptômes semblent dépendre de la dose cumulée. Notre patient avait reçu 6 mois de traitement à 100 % de la dose théorique. La régression complète de la symptomatologie après introduction d'anti-inflammatoires stéroïdiens et arrêt transitoire de l'IFN, ainsi que l'absence de récurrence à la reprise de l'immunothérapie, n'est pas en faveur d'un mécanisme de toxicité directe, mais plus d'une toxicité vasculaire, comme cela est décrit dans les atteintes ophtalmologiques. L'existence de vascularite a été rapportée par différents auteurs, notamment au niveau cutané où il a été évoqué un effet pro-angiogène de l'IFN alpha via l'IL1 (41). Weyand, en 1998, a montré que l'IFN permettait un recrutement des macrophages CD68+ activés, synthétisant le PDGF responsable de l'hyperplasie intinale, impliquée dans la vascularite et les signes d'ischémies observés dans la maladie de Horton (126). Becker retrouvait la présence d'anticorps antiphospholipides

chez 46,1% des patients traités pour mélanome par IFN en monothérapie ou en association à de l'interleukine, ils étaient absents dans les traitements par interleukine seule. Cent pour cent de ces patients présentaient une augmentation du temps de thromboplastine et 80% ont présenté une thrombose veineuse. Le mécanisme physiopathologique par lequel l'IFN entrainerait l'apparition de ces autoanticorps n'est pas connu, mais le fait qu'ils ne soient pas retrouvés dans certains schémas thérapeutiques démontre que le mélanome ne peut à lui seul expliquer ces anomalies de la coagulation.(15).

Les effets cardiovasculaires liés à l'IFN étaient estimés à 15 % durant les phases 2 et 3 des essais cliniques de l'IFN. Les effets indésirables mentionnés étaient : l'hypotension (6 %), les douleurs thoraciques (3 %), les infarctus du myocarde (1 %). Les hypotensions observées dans notre étude ont été modérées, cédant sous traitements symptomatiques (112). Les observations détaillées de la littérature font mention de chute de la tension artérielle sur la composante systolique. L'âge serait un facteur prédictif au développement des effets cardiovasculaires. Un de nos patients a présenté une baisse transitoire de sa fraction d'éjection ventriculaire. Dans une étude prospective, Sartori a montré sur une population de 11 patients, traités par IFN pour hépatite, une diminution de plus de 10 % de la fraction d'éjection ventriculaire chez 45% des patients, se normalisant dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement (88). Ces données incitent donc à être prudent, à exclure les patients aux antécédents de cardiopathie et à effectuer une surveillance rigoureuse de la fonction cardiaque.

L'immunothérapie par cytokines est constamment associée à une anorexie ; les doses, la durée, la voie d'administration des cytokines sont des facteurs influençant l'anorexie. Elle relève de mécanismes différents : diminution de l'appétit en inhibant la motilité, la vidange ou la sécrétion gastrique (103). Elles peuvent donc agir directement sur le système nerveux périphérique, mais également sur le système nerveux central. L'IFN modifie l'action des catécholamines et de la sérotonine intervenant dans la régulation de la faim au niveau hypothalamique (18). L'IFN entraîne l'excitation des neurones des noyaux ventromédians avec une diminution du bol alimentaire, et inhibe les neurones de l'aire postérolatérale avec diminution de la fréquence des repas. L'anorexie prolongée est le pivot de la cachexie. Elle a été responsable de pertes de poids importantes estimées à 11.9 % du poids initial chez 46 % de nos patients. Ces valeurs sont nettement supérieures à celles observées dans l'étude de Creagan, où les doses d'IFN utilisées étaient moindres (20 MUI/m² 3 fois par semaine) confirmant ainsi l'effet dose dépendante (31). Ces variations de poids sont des valeurs prédictives de l'altération du statut des performances. La perte de poids est significativement plus importante chez les patients présentant une toxicité de grade 3 sur la fatigue, par rapport à ceux n'en présentant pas. Nous avons vu les difficultés rencontrées pour évaluer ces effets secondaires, la notation de la perte de poids est une variable objective qui pourrait permettre une meilleure adaptation au traitement. Les cytokines anorexigènes participant au développement et à la progression de la cachexie, comprennent : interleukine 1, interleukine 6, interféron gamma et TNF alpha.

Ces cytokines induisent de nombreux changements métaboliques. En effet il existe une augmentation de la lipolyse avec une diminution de l'activité des lipoprotéines lipases, et augmentation du taux des triglycérides circulants, le tout contribuant à diminuer les réserves lipidiques et à majorer la cachexie (49,100). 6,3% de nos patients ont présenté une hypertriglycémie s'associant à une perte de poids de moins de 10 %. Cet effet a été récemment rapporté pour le même protocole, il serait dose dépendant avec normalisation rapide à l'arrêt du traitement, la perte de poids des patients n'a pas été rapportée (59). De nombreuses approches ont été proposées pour lutter contre l'anorexie, incluant des inhibiteurs de l'action des cytokines : anticorps monoclonaux de cytokine, antagonistes spécifiques aux récepteurs des cytokines, inhibiteurs des cytokines ; glucocorticoïdes ; stéroïdes tels que l'acétate de mégéstérol ; testostérone ; inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines comme l'ibuprophène et l'indométacine ; vasopressine et neuropeptide ; antagonistes des opioïdes. L'effet de ces différents composés est contrebalancé par leur toxicité et leur action inhibitrice sur l'activité immunologique. L'acétate de mégéstérol a été employé dans de nombreux protocoles anticancéreux , il semble efficace à de petites doses entraînant une augmentation de poids et une inhibition de l'anorexie, mais son efficacité à long terme n'a pas encore été évaluée. (1). D'autres troubles digestifs ont été observés notamment la diarrhée. Le mécanisme semblait lié à une toxicité cumulative, avec une augmentation croissante des effets indésirables avec la durée du traitement.

Les dépressions médullaires étaient habituellement profondes. La courte durée des neutropénies initiales, décrite dans notre recueil est probablement à l'origine de l'absence d'augmentation des complications infectieuses, déjà décrite par plusieurs auteurs (121) L'existence d'aplasie prolongée pourrait être liée à une redistribution des éléments sanguins circulants (44). L'observation d'un patient présentant une neutropénie réfractaire se normalisant après injection de corticoïdes nous permet de confirmer l'hypothèse d'une margination des leucocytes. L'absence de suivi envisageable sur le plan biologique nous a conduit à arrêter le traitement. Un de nos patients a présenté une diarrhée à candida compliquée d'une septicémie. La survenue de candidose œsophagienne sévère chez des sujets immunocompétents traités par IFN a été rapportée. Il a également été mentionné des diminutions du taux de CD4 circulants chez des patients co-infectés par le VIH et l'hépatite C. Les effets immunosuppresseurs de l'IFN ont également été évoqués devant la survenue de tumeurs à distance du traitement(122). Ces effets restent pourtant spéculatifs, puisque reposant sur des données limitées de la littérature.

La fonction hépatique a été l'objet d'un suivi très rigoureux en raison de toxicités entraînant 2 décès, lors du protocole de Kirkwood, chez des patients aux antécédents d'hépatite. Cette toxicité a été rapportée lors de l'utilisation d'IFN chez des patients porteurs d'une hépatite virale B, avec augmentation brutale de la cytolysé hépatique entraînant le décès (34). La fréquence de l'hépatotoxicité est de 25 à 30 %

chez des patients traités à de hautes doses d'IFN pour LMC (122). Bien que son mécanisme physiologique ne soit pas connu, cette toxicité semble être dose dépendante avec un pic de fréquence lors de la phase d'induction et en début de phase de maintenance.

L'IFN alpha est source d'un grand nombre de toxicités majoritairement dose dépendante, expliquant la fréquence des toxicités grade 3-4 observées dans notre protocole. Une étude testant la tolérance de l'IFN hautes doses en chronothérapie n'a rapporté que 10% de toxicités grade 3 sur le statut des performances. Les patients recevaient 4 MUI à l'entrée du protocole, avec une escalade de doses jusqu'à 24 MUI m²/jour, sur une durée de 6 semaines. Ce mode d'administration est basé sur le rythme circadien du cortisol qui serait perturbé lorsque l'injection s'effectue le matin alors qu'il ne serait pas modifié pour les injections après 20 heures. Ces modifications du cycle du cortisol seraient à l'origine des toxicités portant sur la fatigue (55). Même si ces résultats sont encourageants, ils sont difficile à interprété en raison du faible échantillon de patients.

La qualité de vie est un concept pluridimensionnel. Il existe plusieurs modes d'évaluations de la qualité de vie : la méthode choisie par Kirkwood permet d'agrèger les notions de qualité de vie et de quantité de vie par l'utilisation de coefficients pondérateurs. Il existe un biais dans le recueil des toxicités où les grades 2 ne sont pas considérer, or ce sont les toxicités cliniques les plus fréquemment rencontrées dans le

protocole ECOG 1684. De plus, l'index des performances utilisés que se soit le Karnofsky, l'échelle OMS représentent plus une échelle d'incapacité fonctionnelle qu'un véritable instrument de mesure de qualité de vie. Cette analyse de qualité de vie, et le bénéfice obtenu pour les patients traités sera à confirmé par l'étude en cours ECOG 1690.

Nos résultats montrent en effet que le protocole IFN hautes doses est réalisable ; que les hautes doses peuvent être poursuivies par une majorité de patients ; que la poursuite du protocole sur une durée de 1 an est plus aléatoire avec seulement 33 % de patients ayant poursuivi le traitement ; que ce traitement se déroule au prix d'une toxicité très importante que seule une augmentation de survie peut justifier. La définition de critères stricts d'inclusion, une surveillance étroite du déroulement du protocole, ainsi que la connaissance parfaite des effets secondaires de l'IFN, sont les conditions nécessaires pour limiter les toxicités.

L'IFN est actuellement utilisé en première intention en tant que traitement adjuvant dans le mélanome. Il a été utilisé en seconde intention dans le mélanome métastatiques, en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapie sans qu'aucune association n'est démontré de bénéfice en terme de survie globale. Il n'a pas été démontré de résistance croisée entre les chimiothérapies première, l'hormonothérapie, et la radiothérapie et l'interferon . Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de majoration de toxicités à la Dacarbazine ou à la Fotémustine, après

immunothérapie. Les patients traités en seconde intention pour rechute ont présenté 20% de toxicités grade 4 portant sur la myélosuppression, ce qui correspond à ce qui est classiquement observé dans la littérature (61). Notre suivi est insuffisant pour évaluer les réponses en terme de survie sans rechute ou globale, de ces chimiothérapie secondes.

Le taux de survie à 5 ans est estimé selon les différents auteurs de 14 à 51 % pour les patients présentant un stade III. Les stades III représentent donc un groupe hétérogène avec des facteurs pronostics très différents. Buzaïd en 1997 proposait une nouvelle classification des mélanomes à haut risque de récurrence, avec l'intégration de facteurs pronostics autres, tels que : l'âge, l'existence d'une ulcération et le nombre de ganglions envahis. Le nombre de ganglions envahis est le facteur pronostic majeur de la survie à 5 ou 10 ans, des stades III. En fonction du nombre de ganglions envahis les auteurs déterminent 3 groupes de pronostics différents (21,26,29,38,65,79):

La survie globale à 10 ans est estimée :

- de 21 et 62 % pour les patients présentant un ganglion d'envahi.
- de 32 à 40 % pour les patients présentant de 2 à 3 ganglions envahis
- de 17 à 20 % pour les patients présentant plus de 4 ganglions envahis.

Pour Day et Callery le pourcentage de ganglions envahis conditionne le pronostic avec une valeur seuil de 20 % de ganglions métastatiques (21,35,38). L'interprétation du nombre de ganglions envahis est double. Il s'agit d'une mesure de la masse tumorale représentant un index d'agressivité du mélanome, traduisant la capacité des cellules tumorales à proliférer et à métastaser ; ainsi que la capacité de l'hôte à se défendre et à limiter l'extension tumorale. Le nombre moyen de ganglions envahis était de 3.1 (\pm 4) pour l'ensemble des patients, de 4,2 pour les patients décédés et de 2,6 pour les patients vivants. La médiane estimée de survie sans rechute était de 10 mois par rapport au début du traitement par IFN. Dans notre étude, l'importance de l'envahissement ganglionnaire n'était pas un facteur prédictif de rechute ou de décès. L'hétérogénéité des facteurs pronostiques ainsi que le faible nombre de patients inclus sont probablement à l'origine de ces résultats.

Parmi les facteurs pronostiques cliniques, les patients ayant récidivé étaient plus âgés que ceux qui n'avaient pas rechuté, mais de façon non significative. L'influence de l'âge peut être secondaire à d'autres facteurs comme des lésions plus épaisses au moment du diagnostic. Meyskens a observé une interaction entre l'âge et le sexe : les femmes de moins de 50 ans avaient un pronostic significativement meilleur que les hommes de tous âges et les femmes de plus de 50 ans (95). Pour Waneck les patients jeunes progressaient d'un stade localisé à un stade régional, alors que l'âge avancé était associé à une progression du stade régional vers le stade disséminé (123). Nous n'avons pas retrouvé cette corrélation entre âge et sexe ; à l'inverse de ce que Meyskens a décrit,

dans notre étude, les décès observés atteignait majoritairement les femmes jeunes : 53.8 % de femmes dont l'âge médian était de 47 ans mais il n'existait pas de différence significative entre les hommes et les femmes, ainsi que pour l'âge, en ce qui concerne les décès.

En analyse univariée, de nombreuses études ont montré une relation significative entre le sexe et la survie, qui n'est pas toujours maintenue en analyses multivariées (11,21,29,79,97). Il semble exister une augmentation de la survie chez les femmes du fait de lésions peu épaisses non ulcérées par rapport aux hommes qui présentent des mélanomes épais et ulcérés. Néanmoins, dans de nombreuses études les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes après analyse de sous groupes, en considérant les facteurs pronostiques que sont l'épaisseur, l'ulcération et le site (79,87,29).

Le site anatomique est pour certains auteurs une variable indépendante prédictive de l'évolution de la maladie (16,19,20,26,37,79,123). Le scalp, serait une des localisations de plus mauvais pronostic comme l'a rapporté Shumate sur 55 mélanomes du scalp avec une différence de survie à 5 ans de 86% pour les autres localisations contre 47% pour les localisations du scalp (115). L'étude de Wong portant sur 3428 patients révélait que les mélanomes du haut du dos, de la face postérieure des bras, du cou et du scalp n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs pour les mélanomes de stade 1 et 2 (36, 127), contrairement aux patients présentant un

envahissement ganglionnaire, avec une survie à 5 ans respectivement de 38 % contre 69 % (37,127). Wanek montrait également que le site premier du mélanome était un facteur de progression d'un stade avec envahissement ganglionnaire vers un stade IV (123). Pour Morton les extrémités représentent la topographie de plus mauvais pronostics (98), à l'inverse de Cohen où les extrémités étaient de meilleurs pronostics que la localisation tête et cou (26). La valeur accordée à la topographie est variable et contradictoire selon les auteurs : pour certains, la topographie tête et cou serait associée à un envahissement ganglionnaire plus fréquent et plus important (98), pour d'autres les facteurs techniques comme l'exérèse large, la réalisation de curage ganglionnaire complet pourraient être des facteurs explicatifs à cette différence. Dans notre étude, Il n'y avait pas de différence de topographie significative entre les patients ayant rechuté et les patients n'ayant pas rechuté.

L'épaisseur du mélanome ainsi que le niveau d'invasion du derme ont été largement explorés et rapportés comme étant les facteurs pronostiques les plus importants. Une récente étude de Keeffe, portant sur 4000 patients, révélait qu'il n'existait pas de comportement biologique spécifique aux différentes classes d'épaisseur du mélanome, mais plutôt un continuum avec une association linéaire entre l'épaisseur et la survie (97). Si le niveau de Clark est considéré comme un facteur pronostique majeur, sa significativité est d'autant plus importante que le mélanome est de faible épaisseur (≤ 1 mm), il n'est donc pas retrouvé de façon constante comme facteur pronostique des stades III (47).

L'ulcération de l'épiderme est également décrite comme un facteur pronostique indépendant de survie, pour les mélanomes de stade III (11,21). Dans de nombreuses études l'ulcération a été retrouvée comme facteur pronostique indépendant (11,19,20,35,87), cependant certains auteurs évoquaient la possibilité d'une mauvaise évaluation du Breslow en rapport avec l'ulcération de la lésion. Mais comme Balch le montrait l'ulcération est associée à des mélanomes épais à haut risque de rechute avec peu ou pas de réponse lymphocytaire (11,98). Pour Balch lorsque la tumeur est ulcérée la survie sans rechute passe de 80 à 55 % à 10ans. Day quant à lui montrait que l'existence d'une ulcération microscopique n'avait pas d'incidence sur la survie, seule l'ulcération macroscopique était une variable indépendante (39)

La survie à 5 ans a été estimée dans le protocole de Kirkwood à 46 % pour les patients traités par IFN, contre 37 % pour le bras observation. La médiane de survie était 1,7 an pour le bras traité contre 1 an pour le bras contrôle et la survie globale était respectivement de 3,8 ans contre 2,8. Dans notre étude la médiane de survie sans rechute est de 10 mois, la médiane de survie globale ne peut être calculée en raison du peu de recul que nous avons. Notre médiane de survie sans récurrence est inférieure à celle décrite dans le protocole de Kirkwood en raison de l'inclusion dans notre étude de patients qui présentaient des ruptures capsulaires, alors qu'ils avaient été exclus du protocole ECOG 1684. Dans l'étude de Creagan, utilisant l'IFN alpha 2a à hautes doses pendant 12 semaines, la médiane de survie sans récurrence était de 10,8 mois contre 17 mois dans le groupe traité pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire. Il n'y avait pas de bénéfice sur la survie globale.

TRAITEMENT ADJUVANT DU MELANOME PAR IFN

Stade	Protocole	Doses	SSR	SG
II et III	IFN α -2b / contrôle ECOG1684	20 MU/m ² I.V. 5j /7 x1mois 10 MU/m ² S.C. 3j /7 x1mois	p=0,002	p=0,024
II / III	IFN α -2a / contrôle NCCTG 837052	20 MU/m ² I.M. 3j/7x1mois	NS	NS
III	IFN α -2a / contrôle WHO 16	3 MU/m ² S.C. 3j/7x36mois	NS	NS
II	IFN α -2a / contrôle French melanoma group	3 MU/m ² S.C. 3j/7x18mois	p=0,035	p=0,059
II	IFN α -2a / contrôle Pehamberger	3 MU/m ² S.C./j x 3sem 3 MU/m ² S.C.x3/sem x12mois	p=0,02	?
II / III	IFN α -2a haute dose	20 MU/m ² I.V. 5j /7 x 1 mois	p=0,05	NS
	/ Faible dose	10 MU/m ² S.C. 3j /7 x 11mois		
	/ Contrôle	3 MU/m ² S.C. 3/sem x 24 mois	NS	NS
	ECOG 1690			

Pour les protocoles utilisant de faibles doses d'interferon, le bénéfice n'a été obtenu que pour la survie sans rechute.

Dans ces différents protocoles, l'existence d'un bénéfice significatif en terme de survie sans rechute n'est pas un facteur prédictif de la survie globale. Un bénéfice observé précocement n'est pas non plus significatif, en raison du profil présenté par les courbes de survie sous IFN, représentant le phénomène du « lémon shape curve », où à l'arrêt du traitement, il n'existe plus de différence entre les deux bras traités, avec une convergence des courbes de survie du bras traité et non traité. Ces phénomènes ont été observés pour l'IFN alpha à petites doses dans l'essai du WHO 16 et l'essai français de Grob où les analyses intermédiaires montraient un bénéfice en terme de survie non retrouvé à l'analyse finale. L'absence de recul, l'hétérogénéité des facteurs pronostiques de notre population rendent délicate l'interprétation quant à l'estimation de la survie globale et les comparaisons aux données de la littérature. Cette hétérogénéité est également retrouvée dans la littérature, où les études testant l'IFN n'ont pas des mélanomes de stades comparables et où, les protocoles utilisés ne sont pas équivalents de par les voies d'administration, les doses et la durée de traitement.

Pour des mélanomes de mêmes stades, les traitements ne sont pas standardisés. Ainsi l'absence de ganglions dans l'étude du FMG et dans celle du WHO est évaluée cliniquement, or l'atteinte ganglionnaire pour ces stades est estimée à 20% (109) ; dans l'étude de Kirkwood, l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire était chirurgicale mais les différents groupes de patients n'ont pas été stratifiés selon l'importance de leur envahissement ganglionnaire, facteur pronostique majeur des stades 3.

Certes, cette grande variabilité est le reflet d'une recherche active quant au produit et à la dose optimale, il en découle cependant une grande difficulté à comparer les résultats des différentes études. De plus ces différentes études ont des interprétations contradictoires selon les auteurs. Pris ensemble les résultats du WHO et du NCCTG suggèrent que de très petites doses d'IFN sur une période prolongée ou que les hautes doses sur une courte période sont moins efficace que les hautes doses sur un an. Les résultats préliminaires de l'étude ECOG 1690, dont les critères d'inclusion étaient similaires à ceux du protocole ECOG 1684, comprenant 3 bras :IFN hautes doses, IFN faibles doses et groupes témoins, ne semblent retrouver un bénéfice sur la survie sans récurrence que dans la population ayant reçu des hautes doses. Aucun bénéfice sur la survie globale n'a été rapporté. Ces résultats sont en contradiction avec la première étude de l'ECOG 1684 pour ce qui est des hautes doses et avec les études du FMG, du WHO, de Pehamberger, pour les faibles doses, mais la encore les mélanomes étaient d'épaisseurs différentes, sans envahissement ganglionnaire pour l'étude de Grob et de Pehamberger. Il s'agit d'une analyse intermédiaire, dont les résultats restent à confirmer, et dont l'analyse finale permettra peut être d'expliquer ces différences. Les hautes doses d'IFN semblaient justifier par l'existence d'un impact significatif sur les cellules sanguines cytotoxiques contre le mélanome, non retrouvé dans les faibles doses.

L'importance des toxicités rencontrées dans le protocole ECOG 1684, la difficulté à poursuivre le traitement sur un an, ne sauraient être justifiées par un simple bénéfice sur la survie sans rechute et ce d'autant que les faibles doses ont montré un bénéfice identique. La détermination de sous groupe de patients devant effectivement bénéficier de cette stratégie thérapeutique reste à faire. La définition d'une telle population est conditionnée par la mise au point de marqueurs pronostiques plus fiables : comme la thyrosinase, enzyme clés de la synthèse de la mélanine dont le gène est activé par les mélanocytes tumoraux et les cellules de schwann dont la détection par PCR sanguine est considérée comme un indicateur d'évolutivité du mélanome ; comme les antigènes de surface tumoraux : Mélan-A, MART-1.

5. CONCLUSION

Nous avons pu constater la faisabilité du traitement adjuvant par interféron alpha hautes doses dans le mélanome à haut risque de récurrences. Les doses administrées étaient très élevées avec 80% de sujets recevant plus de 80 % de la dose théorique à la phase d'induction, au prix d'une toxicité très importante : 73 % des patients ont présenté une toxicité grade 3-4. Les toxicités les plus limitantes portaient sur l'altération du statut des performances et les troubles neurologiques.

Même si, actuellement il s'agit du seul traitement ayant démontré un bénéfice en terme de survie, l'importance des effets secondaires rencontrés et son utilisation en thérapeutique adjuvante chez des patients non symptomatiques, incitent à rechercher les doses optimales d'interféron, ainsi que les populations qui doivent en bénéficier, et ce d'autant que l'étude ECOG 1690 ne semble pas confirmer le bénéfice en terme de survie globale. Les protocoles explorant les doses intermédiaires d'interféron vont en ce sens. Les thérapeutiques comme les vaccinations sont en cours d'évaluation, même si aucun résultat probant n'a été rapporté jusqu'à ce jour, elles sont certainement de part leur spécificité, les thérapeutiques de l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ackermann M, Kirchner H, Hatzpodien J.
Low dose megestrol acetate can abrogate cachexia in advanced tumor patients receiving systemic interferon-alpha and/or interleukin-2 based antineoplastic therapy.
Anticancer Drugs. 1993 Oct;4(5):585-7.
2. Agarwala SS, Kirkwood JM.
Interferons in melanoma.
Curr Opin Oncol. 1996 Mar;8(2):167-74. Review
3. Agarwala SS, Kirkwood JM.
Adjuvant interferon treatment for melanoma.
Hematol Oncol Clin North Am. 1998 Aug ;12(4) :823-33. Review.
4. Agarwala SS, Kirkwood JM.
Adjuvant Therapy of Melanoma.
Semin Surg Oncol.1998 ;14 :302-310.
5. Anderson CM.
Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma.
Oncology (Huntingt). 1995 Nov;9(11):1149-58; discussion 1163-4, 1167-8. Review
6. Anderson CM, Buraid AC, Grimm EA.
Interaction of chemotherapy and biological response modifiers in the treatment of melanoma.
Cancer Treat Res. 1996;87:357-80. Review.
7. Bafaloukos D, Fountzilas G, Skarlos D, et al.
Subcutaneous low doses of interleukin-2 and recombinant interferon alpha with carboplatin and vinblastine in patients with advanced melanoma.
Oncology. 1998 Jan-Feb;55(1):48-52.
8. Balch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, et al.
A randomized prospective clinical trial of adjuvant *C. parvum* immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (Stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy.
Cancer. 1982 Mar 15;49(6):1079-84.
9. Balch CM, Murray DR, Presant C, et al.
A randomized prospective comparison of BCG versus *C. parvum* adjuvant immunotherapy in melanoma patients with resected metastatic lymph nodes.
Proc Am Soc Clin Oncol. 1984 ;3 :263.
10. Balch CM, Buzaid AC.
Finally, a successful adjuvant therapy for high-risk melanoma.
J Clin Oncol. 1996 Jan ;14(1) :1-3.
11. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci A, et al.
Efficacy of an Elective Regional Lymph Node Dissection of 1 to 4 mm Thick Melanomas for Patients 60 Years of Age and Younger.
Ann Surgery. 1996 Sep ;224(3) :255-266.

12. Balzi D, Carli P, Geddes M.
Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries.
Cancer Causes Control. 1997 Jan;8(1):85-92.
13. Barth A, Morton DL.
The role of adjuvant therapy in melanoma management.
Cancer. 1995 Jan 15;75(2 Suppl):726-34. Review.
14. Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al.
Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C.
Clin Endocrinol. 1993 ;39 :657-61.
15. Becker JC, Winkler B, Klingert S, et al.
Antiphospholipid Syndrome Associated with immunotherapy for Patients with melanoma.
Lancet. 1994 ;73 :1621-4.
16. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A, et al.
Axillary Dissection in Melanoma.
Ann Surgery. 1990 Aug ;212(2) :125-131.
17. Blalock JE, Stanton JD.
Common pathways of interferon and Hormonal action.
Nature. 1980 ;283 :406-8.
18. Blundell JE.
Serotonin and the biology of Feeding.
Am J Clin Nutr. 1992 ;55 :155-159S.
19. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D et al.
Prognostic Value of Size of Lymph Node Metastasis in Patients With Cutaneous Melanoma.
J Clin Oncol. 1995 Sep ;13(9) :2361-2368.
20. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al.
Critical Analysis of the Current American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma and Proposal of a New Staging System.
J Clin Oncol. 1997 Mar ;15(3) :1039-1051.
21. Callery C, Cochran AJ, Roe DJ, et al.
Factors Prognostic for Survival in Patients with Malignant Melanoma Spread to the Regional Lymph Nodes.
Ann Surg. 1982 Jul ;196(1) :69-75.
22. Capuron L, Ravaud A.
Prediction of the Depressive Effects of Interferon Alfa Therapy by the Patients's Initial Affective State.
New England J Med. 1999 Apr ;29 :1370.

23. Caraceni A.
Neurotoxicity of interferon-alpha in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial.
Cancer. 1998 Aug 1;83(3):482-9.
24. Casinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al.
Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme.
Lancet. 1994 Apr 9 ;343(8902) :913-4
25. Castello G, Ruocco V, Satriano A, et al.
Role of interferons in the therapy of melanoma.
Melanoma Research. 1191 ;1 :311-325.
26. Cohen MH, Ketcham AS, Felix EL, et al.
Prognostic Factors in Patients Undergoing Lymphadenectomy for Malignant Melanoma.
Ann Surgery. 1977 Nov ;186(5) :635-642.
27. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al.
Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
J Clin Oncol. 1996 Oct;14(10):2666-73.
28. Corssmith EP, Heijligenberg R, Endert E, et al.
Endocrine and metabolic effects of interferon alfa in Humans.
J Clin Endocrinol Metab.1996 ;81 :3265-9.
29. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al.
Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma.
Cancer. 1978 Nov ;42 :2206-2210.
30. Creagan ET, Ingle JN, Schutt AJ, et al.
A prospective, randomized controlled trial of megestrol acetate among high-risk patients with resected malignant melanoma.
Am J Clin Oncol. 1989 Apr;12(2):152-5.
31. Creagan ET.
Randomized, Surgical Adjuvant Clinical Trial of Recombinant Interferon Alfa-2a in Selected Patients with Malignant Melanoma.
J Clin Oncol. 1995 Nov;13(11):2776-83.
32. Cummings JL.
Subcortical dementia.
NY Oxford Univ Press. 1990 ;
33. Dalakas M, Mock V, Hawkins M.
Fatigue : Definitions, Mechanisms, and Paradigms for Study.
Seminar in Oncology. 1998 ;25 :48-53.

34. Davis GL, Balart LA, Schiffer D et al,
Treatment of chronic hepatitis C with recombinant alpha-interferon. A multicentre randomized, controlled trial. The Hepatitis Interventional Therapy Group.
J Hepatol. 1990;11 Suppl 1:S31-5.
35. Day CL Jr, Sober AJ, Lew RA, et al.
Malignant Melanoma Patients with Positive Nodes and Relatively Good Prognoses :
Microstaging Retains Prognostic Significance in Clinical Stage / Melanoma Patients with
Metastases to Regional Nodes.
Cancer. 1981 Mar ;47 :955-962.
36. Day CI Jr, Sober AJ, Kopf Aw, et al.
A pronostic model for clinical stage I melanoma of the trunk. Location near the midline is
not an independent risk factor for recurrent disease.
Am J Surg. 1981 Aug ;142(2) :247-51.
37. Day CI Jr, Mihm MC Jr, Sober AJ, et al.
Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness. An
appraisal of « thin » level IV lesions.
Ann Surg. 1982 Jan ;195(1) :30-4.
38. Day CL Jr, Sober AJ, LEW R,et al,
Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness
(1.51 - 3.39 mm). A conceptual model for tumor growth and metastasis.
Ann Surg. 1982 Jan;195(1):35-43.
39. Day CL Jr, Lew RA, Harrist TJ.
Malignant melanoma prognostic factors 4 : ulceration width.
J Dermatol Surg Oncol. 1984 Jan ;10(1)23-4.
40. Donnelly S.
Patient management strategies for interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk
melanoma.
Oncol Nurs Forum. 1998 Jun;25(5):921-7. Review.
41. Dreno B, Huart A, Billaud E, et al.
Alpha interferon therapy and cutaneous vaxcular lesions.
Ann Intern Med. 1989 ; 3 :95-6.
42. Dunn MG.
Post polio fatigue treated with amantadine.
Arch Neurol. 1991 ;48 :570.
43. Eggermont AM.
Strategy of the EORTC-MCG trial programme for adjuvant treatment of moderate-risk
and high-risk melanoma.
Eur J Cancer. 1998 Jul;34 Suppl 3:S22-6. Review.

44. Ernstoff MS, Kirkwood JM.
Changes in the bone marrow of cancer patients treated with recombinant interferon alpha-2.
Am J Med. 1984 Apr;76(4):593-6.
45. Essner R.
The role of lymphoscintigraphy and sentinel node mapping in assessing patient risk in melanoma.
Semin Oncol. 1997 Feb;24(1 Suppl 4):S8-10. Review.
46. Ferrari E, Taillan B, Gibelin P, et al.
Cardiovascular complication of interferon.
Ann Cardiol Angiol (Paris). 1992 Oct ;41(8) :437-441.
47. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al.
Primary Cutaneous Melanoma. Identification of Prognostic Groups and Estimation of Individual Prognosis for 5093 Patients.
Cancer. 1995 Mar ;75(10) :2484-2491.
48. Goodrich Licata A.
High-dose adjuvant interferon therapy for melanoma
Dermatol Nurs. 1998 Oct ;10(5) :334-6
49. Green A, Dobias SB, Walter DJ, et al,
Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone-sensitive lipase.
Endocrinology. 1994 Jun;134(6):2581-8.
50. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al.
Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma.
Lancet. 1998 Jun 27;351(9120):1905-10.
51. Haluska FG.
Adjuvant interferon for stage II melanoma.
J Clin Oncol. 1998 Sep ;16(9) :3205-6.
52. Hillner BE, Kirkwood JM, Atkins MB, et al.
Economic analysis of adjuvant interferon alpha 2b in high-risk melanoma based on projections from Eastren Cooperative Oncology Group 1684.
J Clin Oncol. 1997 Jun ;15(6) :2351-8.
53. Hillner BE, Kirkwood JM.
Economic analyses of benefit from interferon-alpha 2B in high-risk melanoma: trade-offs between completeness, simplicity and clarity.
Eur J Cancer. 1997 Aug;33(9):1345-6.

54. Hillner BE.
Cost-effectiveness assessment of interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma.
Eur J Cancer. 1998 Jul;34 Suppl 3:S18-21.
55. Iacobelli S, Garufi C, Irtelli L, et al.
A Phase I Study of Recombinant Interferon- α Administered as a Seven-Day Continuous Venous Infusion at Circadian-Rhythm Modulated Rate in Patients with Cancer.
Am J Clin Oncol. 1995 ;18(1) :27-31.
56. Janssen HLA, Bronwen JT, Van der Mast Rc, et al.
Suicide associated with alpha interferon therapy for chronique viral Hepatitis.
J Hepatol. 1994 ;21 :241-3.
57. Johnson TM, Yahanda AM, Chang AE, et al.
Advances in melanoma therapy.
J Am Acad Dermatol. 1998 May ;38(5 Pt 1) ;731-41. Review.
58. Jones T, Wadler S, Hupart KH.
Endocrine-Mediated Mechanisms of Fatigue During Treatment With Interferon- α
Seminars in Oncology. 1998 ;25 :54-63.
59. Junghans V, Runger TM.
Hypertriglyceridaemia following adjuvant interferon- α treatment in two patients with malignant melanoma.
Br J Dermatol. 1999 ;140 :168-192.
60. Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Kart H, et al.
Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis.
Eye. 199 Apr ;13(Pr2) :241-6.
61. El Kassas H, Kirkwood JM.
Adjuvant application of interferons.
Semin Oncol. 1996 Dec ;23(6) :737-43. Review .
62. Kauppila A, Cautell K, Janne O, et al.
Serum sex steroid and peptide hormone concentrations, and endometrial estrogen and progesterin receptor levels durring administration of human leucocyte interferon.
Int J Cancer. 1982 ;29 :291-4.
63. Kirkwood JM, Ernstoff Ms, Davis CA, et al.
Comparison of Intramuscular and Intravenous recombinant Alpha-2 Interferon in Melanoma and Other Cancers.
Ann Inter Med. 1985 ;103 :32-36.

64. Kirkwood JM.
Melanoma : therapeutic options with recombinant interferons.
Semin Oncol. 1985 Dec ;12(4 Suppl 5) :7-12. Review.
65. Kirkwood JM, Ernstoff MS.
Role of interferons in the therapy of melanoma.
J Invest Dermatol. 1990 Dec;95(6 Suppl):180S-184S. Review.
66. Kirkwood JM.
Studies of interferons in the therapy of melanoma.
Semin Oncol. 1991 Oct;18(5 Suppl 7):83-90. Review.
67. Kirkwood JM.
Systemic therapy of melanoma.
Curr Opin Oncol. 1994 Mar;6(2):204-11. Review
68. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al.
Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.
J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):7-17.
69. Kirkwood JM, Resnick GD, Cole BF.
Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma.
Semin Oncol. 1997 Feb;24(1 Suppl 4):S16-23.
70. Kirkwood JM.
Adjuvant IFN alpha 2 therapy of melanoma.
Lancet. 1998 Jun 27 ;351(9120) :1901-3.
71. Kirkwood JM, Ibrahim J, Sondak V, et al.
Role of high dose Interferon in high risk melanoma. Preliminary results of the E 1690.
Esmo Athènes. 1998 Nov.
72. Kirkwood JM.
Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of interferon alfa-2b and other immunotherapies.
Eur J Cancer. 1998 Jul;34 Suppl 3:S12-7. Review.
73. Kokoschka EM, Trautinger F, Knobler RM, et al.
Long-term adjuvant therapy of high-risk malignant melanoma with interferon alpha 2b.
J Invest Dermatol. 1990 Dec;95(6 Suppl):193S-197S.
74. Korovin SI.
Endolymphatic therapy in the treatment of primary delimited melanoblastoma of the skin.
Klin Khir. 1998 ;(1) :39-40. Russian.
75. Korovin SI.
Use of adjuvant therapy in patients with metastasis of melanoma to regional lymph nodes.
Klin Khir. 1998 ;(2) :22-3. Russian.

76. Korovin SI.
Recombinant interferon alfa-2b in the treatment of patients with skin melanoma.
Lik Sprava. 1998 Mar-Apr ;(2) :139-41. Russian.
77. Kroon BB, Bergman W, Coeberg JW, et al.
2nd revised consensus skin melanoma. De Nederlandse Melanoom Werkgroep.
Ned Tijdschr Geneesk. 1997 Oct 18;141(42):2015-9. Review. Dutch
78. Kruit WH, Punt KJ, Goey SH, et al.
Cardiotoxicity as a dose-limiting factor in a schedule of high dose bolus therapy with interleukine-2 and alpha-interferon. An unexpectedly frequent complication.
Cancer. 1994 Nov ;74(10) :2850-2856.
79. Landthaler M, Braun-Falco O.
Adjuvant therapy of high-risk malignant melanoma patients with gamma interferon.
Brief Comm. 1989 Apr ;20(4) :687-688.
80. Lang PG Jr.
Malignant melanoma.
Med Clin North Am. 1998 Nov;82(6):1325-58. Review
81. Legha SS.
Current therapy for malignant melanoma.
Semin Oncol. 1989 Feb ;16(1 Suppl) :34-44.
82. Lesimple T.
Traitements adjuvants systémiques du mélanome malin cutané.
Lettre Cancerol. 1998 Jan-Fév ;7(1) :6-15.
83. Licinio J, Kling MA, Hauser P.
Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes.
Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):30-8. Review.
84. Lipton A, Harvey HA, Lawrence B.
Corynebacterium parvum versus BCG adjuvant immunotherapy in human malignant melanoma.
Cancer. 1983 Jan 1;51(1):57-60.
85. Lohmann CP, Kroher G, Bogenrieder T.
Severe loss of vision during adjuvant interferon alpha-2b treatment for malignant melanoma.
Lancet. 1999 Apr ;253 :1326.
86. Mackean MJ, Kerr D, Lesko M, et al.
Feasibility study of roquinimex (Linomide) and alpha interferon in patients with advanced malignant melanoma or renal carcinoma.
Br J Cancer. 1998 Dec;78(12):1620-3.

87. MacKie RM, Aitchinson T, Sirel JM, et al.
Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation.
Br J Cancer. 1995 Jan;71(1):173-6.
88. Mansat-Krzyzanowska E, Dreno B, Chiffolleau A et al.
Manifestations cardio-vasculaires associées à l'interferon α 2a.
Ann Med Interne. 1991 ;142(8) :576-581.
89. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC et al.
Interferon as médiateurs of psychiatric morbidity.
Lancet ; 1987 ;2 :1175-7.
90. McLeod GR, Thomson DB, Hersey P.
Clinical evaluation of interferons in malignant melanoma.
J Invest Dermatol. 1990 Dec;95(6 Suppl):185S-187S. Review.
91. Menegoz F, Black RJ, Arveux P et al.
Cancer Incidence and Mortality in France in 1975-1995.
Eur J Canc Prev.1997 ;(6) :442-66.
92. Messori A, Becagli P, Trippoli S, et al.
A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma.
Eur J Cancer. 1997 Aug;33(9):1373-9.
93. Meyers CA, Obbens EA, Scheibel RS et al.
Neurotoxicity of intraventricularly administered alpha interferon for Leptomeningeal disease.
Cancer. 1991 ;68 :88-92.
94. Meyers CA, Abbruzzese JL.
Cognitive functioning in Cancer patients : effect of previous treatment.
Neurology 1992 ;42 :434-6.
95. Meyskens FL Jr, Berdeaux DH, Parks B, et al.
Cutaneous malignant melanoma (Arizona Cancer Center experience). I. Natural history and prognostic factors influencing survival in patients with stage I disease.
Cancer. 1988 Sep 15;62(6):1207-14.
96. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, et al.
Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma : results of surgical treatment 1319 patients.
Br J Surg.1982 ;69 :108-111.
97. Montone KT, Elder DE.
Factors Predictive of Metastasis and Outcome.
Chapter 34.

98. Morton DL, Wanek L, Nize A, et al.
Improved Long-term Survival After Lymphadenectomy of Melanoma Metastatic to Regional Nodes.
Ann Surg. 1991 Oct ;214(4) :492-499.
99. Muller H, Hammer E, Hiembe C et al.
Interferon alfa 2 induced stimulation of ACTH and cortisol secretion in man.
Neuroendocrinology. 1991 ;54 :499-503.
100. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NC, et al.,
Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats.
Endocrinology. 1995 May;136(5):2143-9.
101. Pavol MA, Meyers CA, Rexen JL et al.
Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alpha therapy for leukemia.
Neurology. 1995 ;45 :947-50.
102. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al.
Adjuvant interferon alfa2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma.
Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group.
L Clin Oncol. 1998 Apr ;16(4) :1425-9.
103. Plata-Salomon CR.
Cytokines and Anorexia : A brief Overview.
Seminars in Oncology. 1998 ;25 :64-72.
104. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M et al.
A comparison of three interferon alfa 2b regimens for the long term treatment of chronic non A non B hepatitis.
Ann Intern Med. 1993 ;119 :313-23.
105. Punt CJ.
The use of interferon-alpha in the treatment of cutaneous melanoma: a review.
Melanoma Res. 1998 Apr;8(2):95-104. Review.
106. Quiet IC, Shelley WE, Pater JC et al.
Improved survival in patients with poor prognosis malignant melanoma treated with adjuvant Levamisole : a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Trials Group.
J Clin Oncol. 1991 ;9 :729-35.
107. Reinhold U.
Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure associated with adjuvant high-dose interferon alfa in malignant melanoma.
Lancet. 1997 Feb 22 ;349(9051) :540-1.

108. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y et al.
Psychiatric complications of long term interferon alfa therapy.
Arch Intern Med. 1987 ;147 :1577-80.
109. Retsas S.
Adjuvant therapy of melanoma.
Lancet. 1998 Aug29 ;352(9129) :737-8.
110. Richarson A.
Fatigue in cancer patient : A review of the literature.
Eur J Cancer. 1995 ;4 :20-32.
111. Rusciani L, Petraglia S, Alotto M, et al.
Postsurgical adjuvant therapy for melanoma. Evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon-alpha after 3 and 5 years of follow-up.
Cancer. 1997 Jun 15;79(12):2354-60.
112. Sartori M, Andorno S, La Terra G, et al.
Assessment of interferon cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardigraphy.
Eur J Cli Invest. 1995 Jan ;25(1) :68-70.
113. Staub H.
Immunological approaches to therapy in malignant melanoma.
Lancet. 1992 ;340 :948-51.
114. Sonnenblick M, Rosin A.
Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases.
Chest. 1991 Mar ;99(3) :557-561.
115. Shumate CR, Carlson GW, Giacco GG, et al.
The prognostic implications of location for scalp melanoma.
Am J Surg. 1991 Oct;162(4):315-9.
116. Takats de PG, Williams MV, Hawkins R.
Adjuvant therapy for melanoma : How should we respond to high-dose interferon ?
Br J Cancer. 1998 Apr ;77(8) :1287-93.
117. Tartour E, Schlumberger M, Dorval T et al.
Endocrinien des immunotherapies.
Ann Endocrinol. 1995 ;56 :143-8.
118. Tatcher N, Mene A, Banerjee SS et al.
Randomized study of *C. parvum* adjuvant therapy following surgery for malignant melanoma.
Br J Surg. 1986 ;73 :111-5.

119. Tillman DM, Aitchinson T, Watt DC, et al.
Stage II melanoma in the west of Scotland, 1976-1985 : prognostic factors for survival.
Eur J Cancer. 1991 ;27(7) :870-6.
120. Veronesi U, Adamus U, Aubert C, et al,
A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma.
N Engl J Med. 1982 Oct 7;307(15):913-6.
121. Vial T, Descotes J.
Clinical toxicity of the interferons.
Drug Saf. 1994 Feb;10(2):115-50. Review
122. Vial T, Bailly F, Descotes J et al.
Effets secondaires de l'interféron alpha.
Gastroenterol Clin Biol. 1996 ;20 :462-489.
123. Wanek LA, Elashoff RM, Goradia TM, et al.
Application of multistage Markov modeling to malignant melanoma progression.
Cancer. 1994 Jan 15;73(2):336-43.
124. Watanabe U, Hashimoto E, Hishamitsu T et al
The risk factors for developpment of thyroid disease during interferon α . Therapy for chronique Hepatitis c.
AM J Gastroenterol . 1994 ;89 :399-403..
125. Weiss K.
Safety profile of interferon-alpha therapy.
Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):9-13. Review.
126. Weyend CM, Hafner V, Kaiser M, et al.
Giant cell arteritis a molecular approach to the mutiple facets of the syndrom.
Ann Med Interne. 1998 ;149(7) :420-424.
127. Wong JH, Waneck L, Chang LJ, et al.
The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma.
Arch Surg. 1991 Apr ;126(4) :486-9.
128. Woods JE, Taylor WF, Pritchard DJ, et al.
Is the Bans concept for malignant melanoma valid ?
Am J Surg. 1985 Oct ;150(4) :452-5.
129. Mentions légales Intronas ; Dr Rimailho A . 1997 Sep.
130. Dreno B.
Advances in the treatment of melanoma.
Schering-Plough Intern. 1995.

ANNEXES

Classification de l'union internationale contre le cancer et
de l'american joint commitee on cancer

- IA** Mélanome primitif < ou = à 0,75 mm d'épaisseur et/ou de niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (N0, M0)
- IB** Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ou de niveau III (pT2) N0, M0
- IIA** Mélanome primitif de 1,51 à 4,00 mm d'épaisseur et /ou de niveau IV de Clark (pT3) ; N0, M0
- IIB** Mélanome > à 4,0 mm D'épaisseur et/ou de niveau V de clark (pT4) ; N0, M0
- III** Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit (pTx,N1/N2)
N1 : métastase ganglionnaire ou en transit < 3 cm
N2 : métastase ganglionnaire ou en transit > 3 cm
N2a :métastase ganglionnaire >3 cm
N2b :métastase en transit
N2c : les deux
- IV** Métastases systémiques (pTx,Nx,M1)

GRADE OMS DES TOXICITES

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
HEMOGLOBINE(g/l)	>110	95-109	80-94	65-79	<65
LEUCOCYTES (10/l)	>4	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1
GRANULOCYTES (10/l)	>2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
PLAQUETTES (10/l)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
ASAT/ALAT	<1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	>10 N
DIARRHEE	0	< 2 jours	> 2 jours	traitement nécessaire	déshydratation
FIEVRE	0	< 38° C	38°C-40°C	> 40° C	fièvre + hypotension
INFECTION	0	foyer mineur	foyer curable	infection majeure	infection majeure+hypoTA
TROUBLE DE LA CONSCIENCE	vigile	assoupissement	somnolence < 50 %	somnolence > 50 %	coma
HYPOTENSION ARTERIELLE	Inchangée	diminution <20	diminution >20-<30	<30-<40	> 40
STATUT DES PERFORMANCES	Asymptomatique	symptomatique ambulatoire	alité - 50 %	alité + 50 %	alité 100 %
DEPRESSION	0	mineure	modérée	sévère	très sévère

TABLE DES MATIERES

3. ETUDE CLINIQUE	29
3.1 Présentation de l'étude	30
3.2 Méthodologie	30
3.2.1 Les critères d'inclusion	30
3.2.2 Le suivi	31
3.2.3 Le recueil de données	32
3.3 Descriptif général	33
3.3.1 La population étudiée	33
3.3.2 Les mélanomes	34
3.3.2.1 Les types de mélanomes	34
3.3.2.2 Le Breslow	35
3.3.2.3 Le niveau de Clark	35
3.3.2.4 La topographie	36
3.3.2.5 Le stade du mélanome	36
3.3.2.6 L'envahissement ganglionnaire	37
3.4 Résultats de l'étude clinique	38
3.4.1 Les doses reçues	38
3.4.1.1 Les doses > à 80% de la dose théorique	38
3.4.1.2 Les doses moyennes	39

3.4.2	Les toxicités	40
3.4.2.1	Les toxicités grade 3	40
3.4.2.2	Les toxicités grade 4	42
3.4.2.3	L'évolution des toxicités grade 3-4	43
3.4.3	Les syndromes pseudo grippaux	45
3.4.4	Le statut des performances	45
3.4.5	Les troubles psychiatriques	46
3.4.6	Les toxicités biologiques	47
3.4.6.1	Les neutropénies	47
3.4.6.2	L'hépatotoxicité	47
3.4.7	Les toxicités plus exceptionnelles	48
3.4.8	La tolérance en fonction de l'âge	51
3.4.8.1	Les doses reçues	52
3.4.8.2	Les toxicités en fonction de l'âge	54
3.4.9	Le suivi	54
3.4.10	Les récurrences	55
3.4.11	La survie globale	57
4.	DISCUSSION	59
5.	CONCLUSION	91
	BIBLIOGRAPHIE	93
	ANNEXES	106
	TABLE DES MATIERES	108
	SERMENT D'HIPPOCRATE	112

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 168
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'incidence du mélanome est en forte augmentation avec un taux estimé à 1/10.000 en France.

La survie estimée à 5 ans est de 10 à 46 % selon les auteurs pour les stades avec extensions ganglionnaires métastatiques.

L'essai ECOG 1684 employant pour la première fois l'Interféron alpha à hautes doses, a montré un bénéfice sur la survie globale pour les mélanomes à haut risque de récurrence, au prix d'une toxicité importante.

Par cette étude rétrospective multicentrique portant sur 63 patients traités par IFN alpha 2b à fortes doses, nous avons étudié la tolérance et la faisabilité du protocole ainsi que les facteurs prédictifs de la tolérance, notamment chez les personnes de plus de 60 ans qui représentaient 41,2 % de notre population.

Quatre vingt pour cent des patients ont reçu plus de 80 % de la dose théorique à la phase d'induction et les doses moyennes, restent > à 60 % durant les 3 premiers trimestres de traitement.

Seul 33 % des patients ont pu poursuivre le traitement pendant un an. 73 % des patients ont présenté des toxicités de grade 3-4. Il n'y a pas eu de décès par toxicité. Les toxicités les plus limitantes étaient l'altération du statut des performances et les troubles neuropsychiatriques.

Les sujets de plus de 60 ans recevaient des doses moindres et présentaient un plus grand nombre de toxicités de haut grade, sans que nous n'ayons pu mettre en évidence une influence statistiquement significative.

En conclusion, cette étude confirme la faisabilité du traitement par IFN hautes doses au prix d'une toxicité importante. Seule une étude comparative avec un groupe contrôle pourrait confirmer le bénéfice de l'IFN hautes doses sur la survie.