

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

L'immunothérapie : quelle place respective de l'anti-PD1 seul et de son association avec l'ipilimumab ?

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de checkpoint ont considérablement amélioré la survie des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique en introduisant, pour la première fois, la notion de réponse complète durable dans un cancer considéré auparavant comme incurable. L'association ipilimumab/nivolumab (anti-PD-1/anti-CTLA-4) est le traitement qui offre les données de survie les plus favorables en 1^{re} ligne, avec des réponses durables et une survie globale (SG) médiane de 72,1 mois [1]. Cependant, son utilisation est limitée par le taux élevé d'effets indésirables graves (grade 3-4) liés au traitement. Plus récemment, une nouvelle association nivolumab/relatlimab (anti-PD-1/anti-LAG3) a montré une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport au nivolumab seul en 1^{re} ligne avec une bonne tolérance [2]. Il est donc probable que cette association soit ajoutée à l'arsenal thérapeutique en 1^{re} ligne. La décision entre une monothérapie et une association d'inhibiteurs de checkpoint nécessite une évaluation complète des facteurs liés à la maladie et des caractéristiques du patient.



E. GÉRARD
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint André, CHU BORDEAUX.

Anti-PD1 monothérapie vs association avec antiCTLA-4 : quels critères à retenir ?

En 2023, hors essais thérapeutiques, le choix du traitement de 1^{re} ligne chez un patient non muté BRAF présentant un mélanome non résecable ou métastatique se fait entre anti-PD-1 en monothérapie et l'association ipilimumab/nivolumab. L'association nivolumab + relatlimab dispose d'une AMM européenne octroyée en septembre 2022 en 1^{re} ligne mais n'est pas disponible en France actuellement.

Compte tenu de la toxicité majeure d'ipilimumab + nivolumab, il est impératif d'évaluer la balance bénéfice-risque lors de ce choix. Cette association offre un bénéfice significatif à long terme avec des réponses durables et, pour la

première fois, la notion d'amélioration de la survie spécifique au mélanome (*tableau I*). Bien que n'ayant pas la puissance nécessaire pour comparer l'association avec le bras nivolumab seul, les données actualisées de l'essai clinique CheckMate-067 sur 6,5 ans ont montré des réponses durables, avec des estimations SG à 6,5 ans de 49 % (IC95 %, 44 % - 55 %) dans le bras ipilimumab/nivolumab, contre respectivement 42 % (IC95 %, 37 % - 42 %) et 23 % (IC95 %, 19 % - 28 %) dans les bras nivolumab et ipilimumab en monothérapie [1].

Néanmoins, l'utilisation de l'ipilimumab/nivolumab est limitée par le taux d'effets indésirables sévères de grade 3 et 4 liés au traitement : 55 % des patients ayant reçu l'immunothérapie en association, contre 16 % dans le groupe nivolumab et 27 % dans le groupe ipilimumab

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

	CheckMate-067	CheckMate-067	KEYNOTE 006	RELATIVITY-047
Traitement	Ipilimumab (3 mg/kg) / nivolumab	nivolumab	Pemprolizumab (toute les 3s)	Nivolumab/relatlimab
Comparateur	nivolumab ipilimumab	Ipilimumab/nivolumab ipilimumab	ipilimumab	nivolumab
Médiane de suivi	57,5	36	57,7	13,2
TRG	58 %	45 %	42 %	43 %
SSP				
Médiane (mois)	11,5	6,9	8,4	10,2
À 1 an	-	-	68,4 %	47,7 %
À 5 ans	36 %	29 %	-	-
À 6,5 ans	36 %	29 %	-	-
HR (IC95 %)	Vs nivolumab : 0,79 (0,65-0,97) Vs ipilimumab : 0,42 (0,35-0,51)	Vs ipilimumab : 0,53 (0,44-0,64)	0,57 (0,48-0,67)	0,75 (0,62-0,92)
SG				
Médiane (mois)	72,1	36,9	32,7	-
À 1 an	-	-	-	-
À 5 ans	52 %	44 %	38,7 %	-
À 6,5 ans	49 %	42 %	-	-
HR (IC95 %)	Vs nivolumab : 0,84 (0,67-1,04) Vs ipilimumab : 0,52 (0,43-0,64)	Vs ipilimumab : 0,63 (0,52-0,76)	0,73 (0,61-0,88)	-
Effets secondaires				
Tous grade	96 %	82 %	73 %	81 %
Grades 3-4	55 %	16 %	10 %	19 %
Arrêt de traitement	36 %	8 %	7 %	9 %

TRG : taux de réponse globale ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale.

Tableau I : Résultats des essais pivots avec immunothérapie dans le mélanome métastatique.

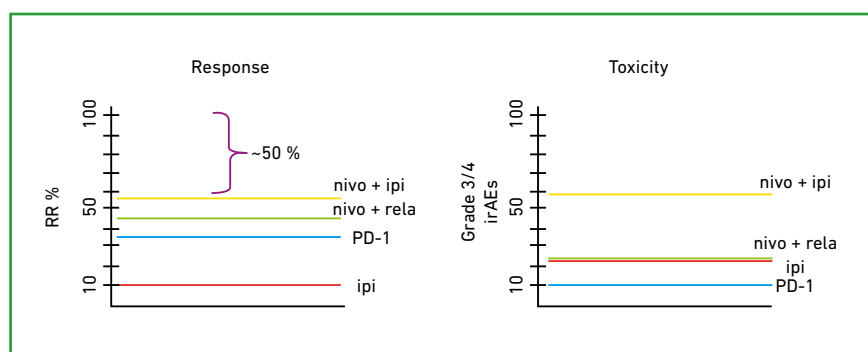


Fig. 1 : Taux de réponse (RR) et toxicité de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique en 2022 (d'après April K. S Salama, MD).

(tableau I, fig. 1). La gestion de la toxicité des inhibiteurs de checkpoint est un véritable défi. Elle diffère de celle observée avec d'autres traitements anticancéreux et peut se manifester même après l'arrêt du traitement. De plus, elle ne peut être gérée par une réduction de dose

et certains effets sont séquellaires et parfois responsables de décès [3]. Par conséquent, le choix du traitement nécessite la prise en compte des comorbidités du patient, des pathologies auto-immunes préexistantes, et de la capacité à reconnaître et à signaler un effet secondaire.

Compte tenu du profil de toxicité plus élevé de l'association ipilimumab/nivolumab, une question essentielle consiste à définir quels patients pourraient bénéficier d'une monothérapie par anti-PD-1 et obtenir un bénéfice similaire à l'association ipilimumab/nivolumab, mais avec un risque de toxicité moindre.

Une équipe australienne a récemment publié un modèle prédictif de réponse et de survie sous anti-PD-1 en monothérapie ou en association en incluant les données cliniques des patients au moment de l'initiation du traitement [4].

Les facteurs associés à une moins bonne réponse à l'immunothérapie en monothérapie, tels qu'un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), une charge de mutationnelle élevée et des métastases non pulmonaires, en particulier hépatiques et cérébrales – sont

des bonnes indications d'association à l'ipilimumab.

En l'absence de biomarqueurs prédictifs établis, les **facteurs pronostiques tels que le taux de LDH** vont jouer un rôle important dans le choix du traitement. Environ 40 % des patients atteints de mélanome métastatique présentent des taux de LDH supérieurs à la normale [5]. Les patients présentant des taux élevés de LDH semblent moins bénéficier de la monothérapie que les patients présentant des taux normaux de LDH. Nous ne disposons pas des données de survie dans le sous-groupe LDH élevées dans l'actualisation à 6,5 ans, en revanche, dans les données à 5 ans, les taux de survie étaient de 38 %, 28 % et 15 % pour ipilimumab/nivolumab, nivolumab et ipilimumab, respectivement [1].

L'expression de PD-L1 ne peut pas être utilisée comme un biomarqueur fiable de la réponse aux anti-PD-1 dans le mélanome. Son expression présente une grande hétérogénéité intra-patient et intratumorale et peut être influencée par de nombreux facteurs, notamment les traitements antérieurs et la présence de cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Les données sont contradictoires même si de nombreux essais ont montré que la SSP et la SG pour le nivolumab et le pembrolizumab étaient corrélées avec l'expression de PD-L1 [6]. Concernant l'association, dans la Checkmate 067, la SSP médiane était plus longue dans le bras nivolumab seul (14 mois, IC95 % : 9,1-non atteinte) chez les patients PD-L1-positifs, par rapport aux patients PD-L1-négatifs (5,3 mois [IC95 % 2,8-7,1]), et était similaire à la SSP médiane dans le bras ipilimumab/nivolumab [1].

Certaines données suggèrent une corrélation entre la **localisation métastatique** et la réponse à l'immunothérapie ; par exemple, les métastases pulmonaires et cutanées répondent mieux à la monothérapie que les métastases hépatiques [1].

Chez les patients présentant des **métastases cérébrales** asymptomatiques, l'association ipilimumab/nivolumab a montré un bénéfice durable avec des réponses intracrâniennes et extracrâniennes supérieures à celles de la monothérapie anti-PD-1 [7-8]. En 2018, G. Long *et al.* ont présenté les résultats de l'essai ABC mené en Australie dans lequel les patients avec métastases cérébrales recevaient soit ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (cohorte A ; 36 patients), soit nivolumab seul (cohorte B ; 27 patients). Une troisième cohorte (cohorte C ; 16 patients) incluait des patients présentant une maladie symptomatique ou une atteinte leptoméningée qui recevaient ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg. Après un suivi médian de 17 mois, le taux de réponse intracrânien était de 46 % (IC95 %, 29 % - 63 %) dans le bras association contre 20 % (IC95 %, 7 % - 41 %) dans le bras monothérapie. Le taux de réponse complète (RC) était de 17 % dans la cohorte A, 12 % dans la cohorte B et aucune dans la cohorte C [7]. Dans l'essai CheckMate 204 évaluant l'efficacité de l'association ipilimumab 3mg/kg + nivolumab 1 mg/kg chez des patients asymptomatiques (cohorte A ; 101 patients) présentant au moins une lésion cérébrale mesurable et non irradiée, le taux de bénéfice intracrânien (maladie stable pendant au moins 6 mois, une RC ou une réponse partielle [RP]) était de 58,4 % (IC95 %, 47 % - 68 %) avec 26 % de RC après un suivi médian de 14 mois. Les médianes de SSP et de SG n'étaient pas atteintes à 21 mois. En revanche, le taux de bénéfice clinique intracrânien de la cohorte B (18 patients présentant une atteinte cérébrale symptomatique et/ou une corticothérapie) était seulement de 22,2 % avec une SG médiane et la SSP médiane de 8,7 mois et de 1,2 mois respectivement. Le taux de toxicité de grade 3 ou 4 était de 55 % dans le bras ipilimumab/nivolumab.

Comme pour la localisation des métastases, le type de mélanome primitif semble affecter la réponse à l'immuno-

thérapie avec des taux de réponse plus élevés pour la monothérapie anti-PD-1 dans les **mélanomes primaires des-moplastiques** [9] et des taux de réponse plus faibles dans les sous-types rares de mélanomes, tels que le mélanome acral, muqueux ou choroidien. La faible réponse à l'immunothérapie pourrait être due au peu de lymphocytes infiltrant la tumeur, à une faible charge mutationnelle et à l'absence de signature mutationnelle UV induite.

Les données concernant l'efficacité de l'immunothérapie dans le **mélanome acral** sont peu nombreuses. En effet, le nombre de patients atteints de mélanome acral, inclus dans la plupart des essais cliniques occidentaux, est très limité en raison du faible taux d'incidence de la maladie [10]. Des données rétrospectives récentes suggèrent un faible bénéfice clinique de l'ipilimumab/nivolumab avec des taux de réponse situés entre 25 % et 42 % par rapport à la monothérapie, avec des taux de réponse situés entre 21 et 32 % [11].

Dans le **mélanome muqueux**, les données sont hétérogènes. Les analyses *post hoc* des études prospectives suggèrent la supériorité de l'ipilimumab/nivolumab [12], alors que les analyses rétrospectives de cohortes plus importantes n'indiquent pas de bénéfice clinique supérieur à la monothérapie par anti-PD1. En effet, Dimitriou *et al.* ont récemment montré que le taux de réponse, la SSP et la SG étaient identiques, avec ou sans association d'ipilimumab. Les primitifs naso-oraux présentaient un taux de réponse plus important avec l'association ipilimumab/nivolumab, mais sans bénéfice en SSP ou en SG [13].

L'immunothérapie a montré une activité limitée dans le **mélanome choroidien**. En monothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) les résultats sont décevants avec un taux de réponse de 3,6 % et une SG médiane de 7,6 mois [14]. Cependant, l'association de ipilimumab/nivolumab

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

a amélioré la SG par rapport à la monothérapie, dépassant 1 an dans différentes cohortes avec un taux de réponse qui varie de 11,5 à 18 % [15].

Quel traitement de première ligne dans les mélanomes BRAF V600 mutés ?

Environ 40 % des patients atteints d'un mélanome sont porteurs de mutation BRAF entraînant l'activation de la voie des MAP kinases. Les inhibiteurs de BRAF/MEK en 1^{re} ligne ont des taux de réponse élevés mais la durée de la réponse reste limitée chez la majorité des patients avec des taux de SSP et de SG à 5 ans de 19 % et 34 %, respectivement [16]. Ils présentent comme avantage de faibles taux de résistance primaire et une amélioration rapide des symptômes liés au cancer, alors que les immunothérapies présentent des taux plus élevés de résistance primaire mais plus de réponses durables. La question est de savoir comment séquencer ces traitements ? Les données issues des essais cliniques de phase III, ainsi que les études en cours sur la séquence optimale du traitement, soutiennent **l'utilisation de l'immunothérapie en 1^{re} ligne** – en particulier ipilimumab/nivolumab – plutôt que des inhibiteurs BRAF/MEK. Dans l'essai clinique de phase III DREAMseq, le traitement de première ligne par ipilimumab/nivolumab était associé à une meilleure SG que l'association dabrafenib/trametinib (taux de SG à 2 ans : 72 % ; IC95 %, 62 %-81 % contre 52 % ; IC95 %, 42 %-62 % ; $p < 0,01$) [17]. Des résultats concordants ont été rapportés dans l'étude SECOMBIT, montrant une tendance en faveur de l'association ipilimumab/nivolumab en 1^{re} ligne, avec un taux de SG à 2 ans de 73 % contre 65 % [18].

De même, dans l'étude CheckMate-067, le différentiel en SG à 6 ans était plus important pour l'association ipilimumab/nivolumab que pour le nivolumab seul, chez les patients mutés BRAF (38 % et 23 %, respectivement), par

rapport aux patients non mutés BRAF (34 % et 32 %, respectivement) [1]. Les différences d'expression génique et de charge mutationnelle entre les mélanomes V600E et V600K suggèrent que les génotypes V600K pourraient mieux répondre à la monothérapie par anti-PD-1 [19]. Même si ces résultats préliminaires sont en faveur de l'immunothérapie en première ligne, ces données sont encore trop immatures et à interpréter prudemment. En effet, dans l'étude DREAMseq, en cas de progression précoce sous ipilimumab/nivolumab (24 patients dans l'essai), le protocole ne prévoyait pas de *switch* vers des inhibiteurs BRAF/MEK. L'étude SECOMBIT, bien que n'ayant pas la puissance nécessaire pour effectuer des tests comparatifs entre les deux bras de traitement, a montré qu'une induction d'encorafenib/binimetinib pendant 8 semaines, suivi d'ipilimumab/nivolumab était supérieur à encorafenib/binimetinib de première ligne. Les taux de SG à 2 ans étaient respectivement de 69 % et 65 %.

Les combinaisons d'anti-PD (L)-1 et d'inhibiteurs de BRAF/MEK visent à mettre en synergie ces deux approches thérapeutiques. L'atezolizumab, associé au vemurafenib et au cobimetinib, est la seule triplette ayant une AMM aux États-Unis montrant une amélioration de la SSP selon investigateurs par rapport aux inhibiteurs BRAF/MEK seuls (15,1 contre 10,6 mois ; HR, 0,78 ; $p = 5,025$). Néanmoins, cette différence statistiquement significative n'a pu être confirmée par une revue indépendante (taux de SSP, 16,1 contre 12,3, respectivement). Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez une proportion significative de patients dans le bras triplette (33,5 %), et 12,6 % des patients ont dû interrompre leur traitement (20). Le bénéfice clinique mineur, une toxicité majeure et l'absence d'une monothérapie anti-PD-1 comme bras de comparaison sont les principales limites de cette étude. La place de la triplette dans le traitement du mélanome métastatique reste encore à définir.

Avec l'arrivée de l'anti-LAG3, quelle combinaison : anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 plus anti-LAG3 ?

RELATIVITY 047 est un essai de phase II/III comparant le nivolumab avec ou sans relatlimab. Il est important de noter que nivolumab/relatlimab est la première combinaison d'immunothérapie à démontrer une amélioration significative de la SSP dans le mélanome métastatique en première ligne de traitement par rapport à une monothérapie anti-PD1. Cette combinaison nivolumab/relatlimab a une AMM aux États-Unis et en Europe depuis 2022 avec une restriction sur l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %. Les résultats initiaux ont montré une plus grande efficacité du nivolumab/relatlimab, avec une médiane de 10,1 mois (IC95 %, 6,4-15,7) contre 4,6 mois (IC95 %, 3,4-5,6) dans le groupe nivolumab, ce qui représente une réduction du risque de récurrence de 25 % (HR, 0,75 ; IC95 %, 0,62-0,92, $p = 5,006$) (**tableau I, fig. 1**). L'association relatlimab/nivolumab était également supérieure au nivolumab chez les patients présentant une charge tumorale élevée, des LDH élevées et des métastases non pulmonaires. Concernant la SG, le hazard ratio est de 0,80, bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, il y avait une amélioration cliniquement significative avec une réduction de 20 % du risque de décès avec nivolumab/relatlimab par rapport à nivolumab seul. Reste à savoir si le bénéfice de l'association nivolumab/relatlimab sera similaire ou meilleur que celui d'ipilimumab/nivolumab sur le long terme. Les données sur l'efficacité du nivolumab/relatlimab dans le mélanome muté BRAF sont en attente. L'ajout du relatlimab n'a que légèrement augmenté la toxicité par rapport au nivolumab : 18,9 % de grade 3 ou 4 vs 9,7 % avec le nivolumab seul.

Bien que les comparaisons entre essais doivent être faites avec prudence, il s'agit d'un profil de toxicité plus favorable

que celui observé avec l'ipilimumab/nivolumab (59 % des patients présentant des effets secondaires de grade 3-4) (**tableau I, fig. 1**). Les patients à haut risque, tels que ceux atteints de maladies auto-immunes sous-jacentes ou d'un âge avancé, ne devraient pas avoir de toxicité accrue avec nivolumab/relatlimab.

Les deux associations ipilimumab/nivolumab et nivolumab/relatlimab ont été étudiées chez des patients non traités antérieurement. Mais en raison de différences importantes dans le profil de toxicité, une comparaison directe dans le cadre d'un essai clinique est peu probable.

Comme il existe encore peu de données sur l'activité du nivolumab/relatlimab après progression chez les patients traités par ipilimumab/nivolumab, et vice-versa, le choix du traitement de première ligne et la séquence de traitement restent à définir.

■ Conclusion

Les données actuelles indiquent que l'association ipilimumab/nivolumab est le traitement de choix de 1^{re} ligne afin d'obtenir un bénéfice durable. Ceci est particulièrement pertinent chez les patients présentant une maladie initiale agressive (LDH élevées, métastases hépatiques ou cérébrales), pour lesquels une combinaison devrait être préférée à une monothérapie, bien que des biomarqueurs prédictifs de réponse n'aient pas encore été identifiés. Les inhibiteurs de LAG3 semblent être un bon compromis. Bien que le statut mutationnel BRAF reste essentiel pour proposer des thérapies ciblées, des données récentes sont en faveur d'un traitement de première ligne par ipilimumab/nivolumab, même chez les patients mutés BRAF.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
2. TAWBI HA, SCHADENDORF D, LIPSON EJ *et al.* RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab *versus* nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
3. WANG DY, SALEM JE, COHEN JV *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
4. PIRES DA SILVA I, AHMED T, MCQUADE JL *et al.* Clinical models to define response and survival with anti-PD-1 antibodies alone or combined with ipilimumab in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:1068-1080.
5. PETRELLI F, ARDITO R, MERELLI B *et al.* Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 2019;29:1-12.
6. LARKIN J, HODIFS, WOLCHOK JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015;373:1270-1271.
7. LONG GV, ATKINSON V, LO S *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018;19:672-681.
8. TAWBI HA, CHUNG C, MARGOLIN K. Nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*, 2018;379:2177-2178.
9. EROGLU Z, ZARETSKY JM, HU-LIESKOVAN S *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*, 2018;553:347-350.
10. NAKAMURA Y, NAMIKAWA K, YOSHINO K *et al.* Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients. *Ann Oncol*, 2020;31:1198-1206.
11. BHAVE P, AHMED T, SHOUSHARI AN *et al.* Efficacy of checkpoint inhibitors (CPIs) in acral melanoma (AM). *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
12. D'ANGELO SP, LARKIN J, SOSMAN JA *et al.* Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2017;35:226-235.
13. DIMITRIU F, NAMIKAWA K, TETERYCZ P *et al.* Clinical models to predict response in mucosal melanoma (MM) patients (pts) treated with anti-PD-1 (PD1) or combined with ipilimumab (PD11PI). *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
14. ALGAZI AP, TSAI KK, SHOUSHARI AN *et al.* Clinical Outcomes in Metastatic Uveal Melanoma Treated with PD-1 and PD-L1 Antibodies. *Cancer*, 2016;122:3344-3353.
15. PELSTER MS, GRUSCHKUS SK, BASSETT R *et al.* Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
16. ROBERT C, GROB JJ, STROYAKOVSKIY D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
17. ATKINS MB, LEE SJ, CHMIELOWSKI B *et al.* DREAMseq (doublet, randomized evaluation in advanced melanoma sequencing): a phase III trial-ECOG-ACRINEA6134. *J Clin Oncol*, 2021;39:36s.
18. ASCIERTO PA, MANDALA M, FERRUCCI PF *et al.* SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
19. PIRES DA SILVA I, WANG KYX, WILMOTT JS *et al.* Distinct molecular profiles and immunotherapy treatment outcomes of V600E and V600K BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res*, 2019;25:1272-1279.
20. GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Orateur/Frais de congrès/Co-investigateur : BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre.