

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N°46

**Étude bibliographique des événements indésirables chez les
patients traités par une thérapie ciblée vs ceux traités par
immunothérapie préalable à une thérapie ciblée dans le
mélanome métastatique**

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Fatima REKLAOUI-HARIT

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2021 à 10h

JURY

Président :

Madame le Professeur DIMIER-POISSON Isabelle, **Enseignant-chercheur**,
Responsable de l'équipe "Biomédicaments antiparasitaires", Université de Tours

Membres :

Docteur SCHIESTEL Thomas, Docteur en pharmacie en pharmacovigilance
(directeur de thèse), Chargé de vigilances chez Pierre Fabre Group, Paris

Docteur SIMONEAU Vincent, Docteur en Pharmacie en officine retraité, Amboise

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey

UDIN ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DENEVAULT
DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT

Caroline
Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel

CHIMIE THERAPEUTIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

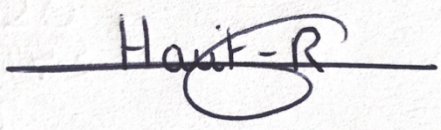
Date : 18 juin 2021

L'étudiant

Fatima REKLAOUI-HARIT

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil



Remerciements

A **Monsieur Schiestel**, d'avoir immédiatement accepté d'être mon directeur de thèse.

Merci pour le binôme qu'on a formé durant plusieurs mois pendant notre expérience chez Pierre Fabre.

Merci pour ta disponibilité, tes conseils et nos échanges pertinents et fluides.

A **Madame Dimier-Poisson**, d'avoir naturellement accepté d'être la présidente de mon jury.

Merci pour votre réactivité et votre gentillesse.

A **Monsieur Simoneau**, de m'avoir fait confiance dès ma 2^{ème} année de pharmacie jusqu'à la 5^{ème} pour mes différents stages, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A **Monsieur Koenig**, de m'avoir également fait confiance dès ma 2^{ème} année de pharmacie jusqu'à la 5^{ème} pour mes différents stages. Merci à vous deux pour votre confiance et votre gentillesse.

A tous mes **professeurs** de la 1^{ère} à la 6^{ème} année, merci pour vos enseignements et l'apprentissage durant toutes ces années.

A **Madame Ghafari**, de m'avoir fait confiance pour mon premier poste en tant que chargée de pharmacovigilance, et de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur sujet. Merci pour ta gentillesse.

A **Madame Jonville-Béra**, de m'avoir accueilli pour mon premier stage en pharmacovigilance au CRPV du CHRU Bretonneau.

A **Madame Ferard**, de m'avoir accueilli à la direction de la surveillance à l'ANSM, merci pour votre confiance.

A mes **parents**, mes piliers durant toutes mes études, mais surtout dans ma vie.

Maman, merci d'être présente au quotidien,

La plus douce, patiente et généreuse des mamans. Je ne pourrai jamais te rendre ce que tu as enduré et fait pour moi. Tu as toujours su m'encourager et m'épauler dans les moments difficiles (surtout pré-examen) de ces années d'études. Sans toi je n'en serai jamais là.

Papa, le plus généreux, attentionné et courageux des papas. Tu as tout fait pour que je réussisse, tu es partit de rien, et tu peux être fier de ce que tu as construit aujourd'hui. C'est grâce à vous que je me dresse aujourd'hui avec fierté pour l'obtention de mon diplôme de docteur en pharmacie.

A mon **mari**, mon pilier, depuis ma 2^{ème} année de pharmacie, tu as supporté mon stress, ma fatigue, mes sauts d'humeurs. Grâce à toi j'ai appris à avoir confiance en moi, grâce à toi j'ai toujours su me relever, mais surtout grâce à toi je me tiens ici fièrement. Merci pour tout ce que tu fais pour moi et pour surtout nous au quotidien.

A mes **frères, Mohamed et Bilal**, qui m'ont poussé vers les études de pharmacie en croyant en moi, vous m'avez appris à être déterminé et à ne rien lâcher.

Bilal, mon frère, merci pour ton soutien infaillible, merci de m'avoir transmis ta force mentale et ta détermination. Vous êtes mes exemples, vous pourrez toujours compter sur moi.

A ma **belle-sœur Nacima**, merci pour ton soutien durant ces années, merci de m'avoir donné la chance d'être tata de deux merveilles : Adam et Aya.

A ma nouvelle **belle-sœur Nawel**, merci pour ta douceur et gentillesse, bienvenue dans notre famille, hâte d'être à votre mariage pour fêter ça.

A mes **grands-parents**, merci de nous avoir transmis l'importance d'une famille, merci à mes grands-mères pour l'amour unique qu'elle m'apporte.

A mes grands-pères qui ne sont plus là aujourd'hui, mon grand-père paternel, grâce à qui nous avons pu vivre dans de belles conditions, mon grand-père maternel, gedi, qui nous a quitté en cette fin 2020, tu étais si fier et pressé d'assister à ma soutenance de thèse, merci pour l'amour que tu m'as apporté. Vous resterez à jamais dans mon cœur.

A mes **tantes, oncles, cousines, cousins**, qui ont suivi de près ou de loin mes études. Vous êtes ma force, et maintenant je ne raterai aucun rassemblement de famille à cause de mes révisions !

A ma **belle-famille**, merci de me traiter comme l'une de vôtres, merci pour votre soutien, gentillesse et générosité depuis maintenant 2 ans. Vous êtes désormais ma famille.

A mes **amies de promotion**, Roxane, Yasemin, Sarah, Amira, Inès x2, Jade, Saïda, à nos rigolades, nos entraides, on peut être fière de nous, on est une belle équipe de pharmaciennes !

A ma meilleure amie, **Halima**, qui m'a encouragé et toujours soutenu dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour tout.

« La réussite c'est la fierté dans les
yeux des gens que l'on aime. »

Table des matières

RESUME	13
SUMMARY	14
SYNOPSIS	15
I. INTRODUCTION	18
1. Épidémiologie des mélanomes	18
2. Qu'est-ce qu'un mélanome	19
2.1 Les différentes causes de mélanome	21
3. Le diagnostic d'un mélanome	26
3.1 Connaissance des facteurs favorisant	27
3.2 Diagnostic clinique	27
4. Les différents stades de mélanome	29
5. Traitement du mélanome	31
5.1 Dacarbazine	35
5.2 Traitement par immunothérapie par anticorps anti-checkpoint	35
5.3 Traitement par thérapie ciblée BRAF et MEK inhibiteurs	42
5.4 Utilisation pratique des thérapies ciblées	45
6. METHODE	46
1. Recueil des données	46
7. RESULTATS	49
1. Cas de pharmacovigilance issus de la littérature ayant reçu seulement la thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs	50
2. Cas de littérature ayant reçu préalablement une immunothérapie puis une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs	53
3. Délai d'apparition d'EI sous immunothérapie et thérapie ciblée	55
8. DISCUSSION	56
1. Population avec seulement une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs	56
2. Population avec patients ayant reçu préalablement une immunothérapie puis une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs	57
3. Délai d'apparition d'EI sous immunothérapie et thérapie ciblée	59
4. Limites de la méthode de recherche	60

9. CONCLUSION	61
10. BIBLIOGRAPHIE.....	63

Liste des figures

Figure 1 - Structure de la peau (3)	19
Figure 3 - Structure d'un mélanocyte (3)	20
Figure 4 - Melanome rosee (6).....	21
Figure 5 - Melanome noir-brun (5).....	21
Figure 6 - VOIES DE SIGNALISATIONS MAPK, PI3K ET AMPC (5)	25
Figure 7 - Regle ABCDE.....	28
Figure 8 - Recommandations VIDAL dans le melanome	32
Figure 9 - Schemas avec ou sans immunotherapie (26)	36
Figure 10 - Blocage de l'interaction B7-CTLA-4 par l'ipilimumab	37
Figure 11 - Expression de PD-L1 par la cellule tumorale en réponse aux signaux inflammatoires (33)	40
Figure 12 - MECANISME D'ACTION DE L'ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR MEK ET D'UN INHIBITEUR BRAF (36)	42

Liste des tableaux

Tableau 1 - Différentes catégories des rayons UV	22
Tableau 2 - Les différents stades du mélanome cutanée	30
Tableau 3 - Thérapies immunitaires et thérapies ciblées dans le mélanome cutané	33
Tableau 4 - Troubles oculaires avec les inhibiteurs BRAF/MEK	44
Tableau 5 - Population avec seulement une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs, n'ayant pas reçu d'immunothérapie préalable	51
Tableau 6 - Population avec immunothérapie préalable puis thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs	54

Liste des abréviations

AE	« Adverse Event »
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
ANSM	Agence National de Santé du Médicament et des produits de santé
Anti-PD1	“Anti-Programmed cell Death protein 1”
AJJC	“American Joint Committee on Cancer”
ASCO	“American Society of Clinical Oncology”
BRAF	“B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase”
CTL4	“Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4”
DCI	Dénomination commune internationale
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EI(s)	Effet(s) indésirable(s)
ERK	“Extracellular signal-regulated kinase
INN	“International nonproprietary name”
MAPK	“Mitogen activated protein kinase”
MEK	“Mitogen activated ERK kinase”
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NET	Necrolyse épidermique toxique
LAMPs	« Lysosomal-associated membrane proteins »
PD1	“Programmed cell death protein”
PT	“Preferred Term”
PI3K	« phosphatidylinositol 3-kinase »
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SOC	“System Organ Classes”
UV	Ultra-violet

RESUME

Introduction : Le profil de sécurité des patients traités dans le cadre de mélanome métastatique, par inhibiteurs BRAF et/ou MEK semblent être différent de ceux traités préalablement par immunothérapie (anticorps anti-checkpoint). Des effets indésirables liés à l'immunothérapie pourraient apparaître des semaines voire des mois après l'arrêt de cette immunothérapie.

Objectif : Déterminer les événements indésirables survenus et leurs natures à la suite d'une immunothérapie suivie d'une thérapie ciblée par des inhibiteurs BRAF et/ou MEK en comparaison avec ceux survenus lors d'une thérapie ciblée seule.

Méthode : Des recherches ont été réalisées dans les bases de données électroniques EMBASE et MEDLINE sur une période comprise entre le 17 février 2012 (date de l'autorisation de mise sur le marché de la première thérapie ciblée indiquée dans le mélanome métastatique muté BRAF: Vémurafénib) et le 29 février 2020. Nous avons inclus tous les patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF ayant eu au moins une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK et ayant eu au moins un effet indésirable.

Résultats : Entre le 17 février 2012 et le 29 février 2020, 160 articles de littérature avec BRAF et/ou MEK inhibiteur et 54 articles traités par immunothérapie puis par thérapie ciblée ont été identifiés. Les effets d'ordre généraux (fatigue, fièvre), cutanées, gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) et oculaires (uvéites, troubles de la vision) sont les plus fréquents sous MEK/BRAF inhibiteurs. Les effets cutanés, notamment les plus sévères (syndrome de DRESS) sont plus rapportés lorsque le patient a eu une immunothérapie préalable.

Conclusion : Les effets cutanés observés dans la population sous une immunothérapie antérieure à une thérapie ciblée semblent être différents, de par leur nature ainsi que de leur sévérité. Ces 2 critères ont tendance à être plus importants lorsque le patient est traité par immunothérapie avant une thérapie ciblée par des inhibiteurs MEK et/ou BRAF. Les immunothérapies par anticorps anti-checkpoint immunitaire ont pour la plupart d'entre elles une demi-vie longue, de l'ordre de 3 semaines. Nous estimons que les effets indésirables

survenus chez un patient traité en seconde ligne par une thérapie ciblée et en première ligne par une immunothérapie, peuvent être liés à l'immunothérapie, ou accentués par cette dernière.

Mots clés : BRAF et MEK inhibiteurs, immunothérapie, profil de sécurité

SUMMARY

Introduction: The safety profile of patients treated for metastatic melanoma, by BRAF and/or MEK inhibitors seems to be different that those of patients who were previously treated by antichekpoint immunotherapy. The side effects related to immunotherapy might appear weeks and even months after stopping the immunotherapy.

Objective: Determining the undesirable events and their natures that occur after an immunotherapy followed by a targeted therapy with BRAF and/or MEK inhibitors in comparison with those occurring during a targeted therapy alone.

Method: Searches were performed in the EMBASE and Medline database between 17 February 2012 (date of the marketing authorization for the first targeted therapy: Vemurafenib) and 29t February 2020. By including all patients present with metastatic melanoma with BRAF mutation who were treated at least once with a targeted therapy with BRAF and/or MEK therapy and who had at least one side effect.

Results: Between February 17th 2012 and February 29th February 2020, 160 literature cases reports with BRAF and/or MEK inhibitors as well as 55 pharmacovigilance case reports treated by immunotherapy prior targeted therapies were identified. General disorders (asthenia, fever), cutaneous disorders, gastro-intestinal disorders (diarrhea, vomiting) and eye disorders (uveitis and blurred vision) are the most frequent events that observed while being treated with

MEK/BRAF inhibitors. The events related to skin disorders and notably the most severe (severe eruptions and DRESS) are the most reported for patients who were previously treated with immunotherapy antichekpoint.

Conclusion: The skin disorders observed among patients who were treated by immunotherapy prior to a targeted therapy seem to be different regarding their nature as well as their severity.

Those 2 criteria tend to be more important when the patient is treated with an immunotherapy prior to a targeted therapy with MEK and/or BRAF.

Keywords: BRAF et MEK inhibitors, immunotherapy, safety profile

SYNOPSIS

Titre de l'étude :	Étude bibliographique des évènements indésirables chez les patients traités par une thérapie ciblée vs ceux traités par immunothérapie préalable à un traitement ciblé dans le mélanome métastatique.
Équipe en charge du projet :	Thomas Schiestel : PharmaD, Chargé de pharmacovigilance Fatima Reklaoui-Harit
Contexte et justification :	<p>Les patients traités par thérapie ciblée dans le cadre du mélanome métastatique peuvent être préalablement traités par immunothérapie. Les effets indésirables de ces classes sont différents de ceux observés avec les thérapies ciblées et ceux liés à l'immunothérapie ne sont pas prévisibles : ils peuvent survenir n'importe quand, à distance des injections, entre 2 cures, dans un délai plus ou moins long, qui peut aller jusqu'à 1 an. Les demi-vies étant relativement longues, les effets indésirables liés à l'immunothérapie semblent apparaître tardivement durant la thérapie ciblée. Lors du passage de l'immunothérapie à une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK, les effets indésirables survenus tardivement sont donc à surveiller.</p> <p>Cette étude bibliographique permettra de donner un aperçu du profil de sécurité de l'utilisation de l'immunothérapie avant une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et MEK dans le traitement du mélanome métastatique.</p> <p>Cette étude a été complétée par une étude de la base de données du laboratoire Pierre Fabre ; Argus. Les données disponibles étaient basées</p>

	seulement sur les molécules encorafénib et binimétinib. Ces résultats ne seront pas présentés dans un souci de confidentialité.
Question de recherche et objectif(s) :	Objectif principal : Déterminer les événements indésirables survenus et leurs natures à la suite d'une immunothérapie suivie d'une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK en comparaison avec ceux survenus lors d'une thérapie ciblée seule.
Schéma de l'étude :	Étude bibliographique à partir du 17 février 2012 (AMM du premier inhibiteur BRAF : Vemurafenib) au 29 février 2020
Population d'étude :	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient présentant un mélanome métastasé primitif avec mutation BRAF - Patient ayant reçu au moins une dose d'immunothérapie avant la thérapie ciblée par les inhibiteurs BRAF et/ou MEK dans le traitement du mélanome métastatique - Patient ayant eu au moins une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK - Patient ayant eu au moins un EI <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant reçu ou non au moins une dose d'immunothérapie avant la thérapie ciblée ne présentant pas un mélanome métastasé primitif - Patient traité sans EI
	<p>Définition de l'exposition : patient ayant reçu une immunothérapie suivie par une thérapie ciblée : inhibiteurs BRAF et/ou MEK et patient ayant reçu une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK sans immunothérapie</p> <p>Variables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liées aux caractéristiques du patient : âge, sexe, couleur de peau, fréquence d'exposition aux rayons Ultra-Violet UV (soleil)

Variables :	<ul style="list-style-type: none"> - Liées aux antécédents du patient : antécédents médicaux ou chirurgicaux, antécédents familiaux - Liées au mélanome du patient : type de mutation, stade du mélanome, nombre et localisation des métastases - Liées aux traitements du patient : traitement médicamenteux en cours, immunothérapie en cours (DCI, nom commercial, posologie), thérapie ciblée en cours (DCI, nom commercial, posologie), type de traitement avant le diagnostic de métastases, le délai entre l'arrêt de l'immunothérapie (date de la dernière cure) et la thérapie ciblée (date du premier jour de prise). - Liées aux effets indésirables du patient : la date de survenue (et de fin), le type d'effet (SOC et PT selon MedDRA), le critère de gravité, le critère de sévérité, l'évolution <p>Définition des critères d'évaluation :</p> <p>Critères d'évaluation primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identifier la nature des effets indésirables dans la population ayant reçu l'immunothérapie et la thérapie ciblée <i>versus</i> dans la population n'ayant reçu que la thérapie ciblée, dans la prise en charge d'un mélanome métastatique. - Identifier la période de wash-out* entre la dernière prise de l'immunothérapie et la première prise de thérapie ciblée. <p><i>Une période de wash-out est une période pendant laquelle le sujet ou le patient ne prend pas de médicaments pharmacologiquement actifs.</i></p> <p>Critères d'évaluation secondaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réévaluer la nécessité d'une période de wash-out entre la dernière prise de l'immunothérapie et la première prise de thérapie ciblée.
Sources de données :	<ul style="list-style-type: none"> - Revue de la littérature (PubMed, ScienceDirect, ANSM, HAS, littérature grise...)
Aspects réglementaires :	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche non interventionnelle rétrospective : exclue du cadre de la loi Jardé, car pas de recherches impliquant la personne humaine, mais seulement sur des données existantes.

I. INTRODUCTION

1. Épidémiologie des mélanomes

L'incidence des cancers de la peau (mélanome et autres) a augmenté au cours des dernières décennies. Actuellement, entre 2 et 3 millions de cancers cutanés avec 132 000 mélanomes surviennent chaque année dans le monde (1). Le mélanome représente donc seulement 5 à 10% des cancers de la peau, mais il est néanmoins responsable de 90% de la mortalité par ces cancers de la peau.

Il est important de noter que l'incidence du mélanome cutané varie considérablement d'un pays à l'autre, ces différences d'incidence sont attribuées à des variations du phénotype racial de la peau, ainsi qu'à des différences d'exposition au soleil.

En France, le mélanome cutané est le cancer dont l'incidence augmente le plus parmi les tumeurs solides chez l'Homme sur la période 2010-2018 (+3.4% en moyenne par an). (1)

Chez les hommes le mélanome est le 9^{ème} cancer et le 6^{ème} cancer chez les femmes en termes d'incidence. Néanmoins, la progression de ce cancer est plus importante chez l'homme que chez la femme, en aboutissant à des taux d'incidence identiques en 2018. L'âge médian de diagnostic est de 64 ans pour les hommes et 61 ans pour les femmes. On estime à 1790 le nombre de décès liés au mélanome en 2017 en France, avec 1040 décès chez l'homme et 750 chez la femme. (2)

2. Qu'est-ce qu'un mélanome

Il existe plusieurs types de cancer de la peau :

- Les carcinomes (de type basocellulaire ou spinocellulaire) qui se développent à partir des cellules de l'épiderme : les kératinocytes. Ces cancers représentent 90% des cancers de la peau et sont généralement bénins.
- Les mélanomes ; cancers malins.

Le mélanome représente quant à lui 10% des cancers de la peau. C'est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules de la peau : les mélanocytes. Les mélanocytes sont présents dans la peau, plus précisément dans l'épiderme (figure 1) et les follicules pileux, mais ils peuvent également se retrouver dans des organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne.

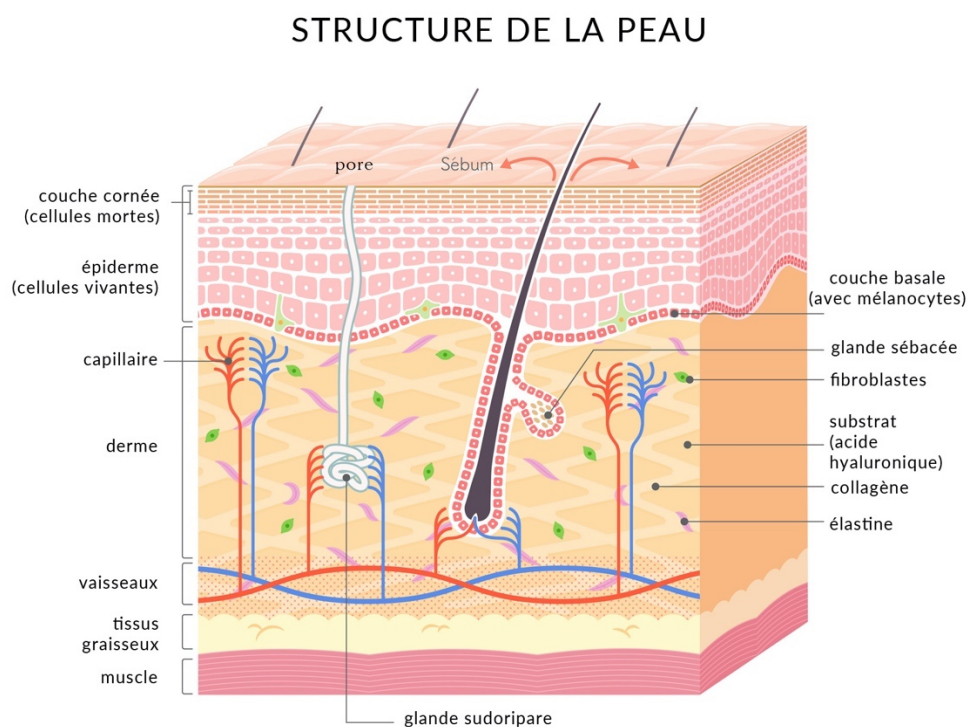
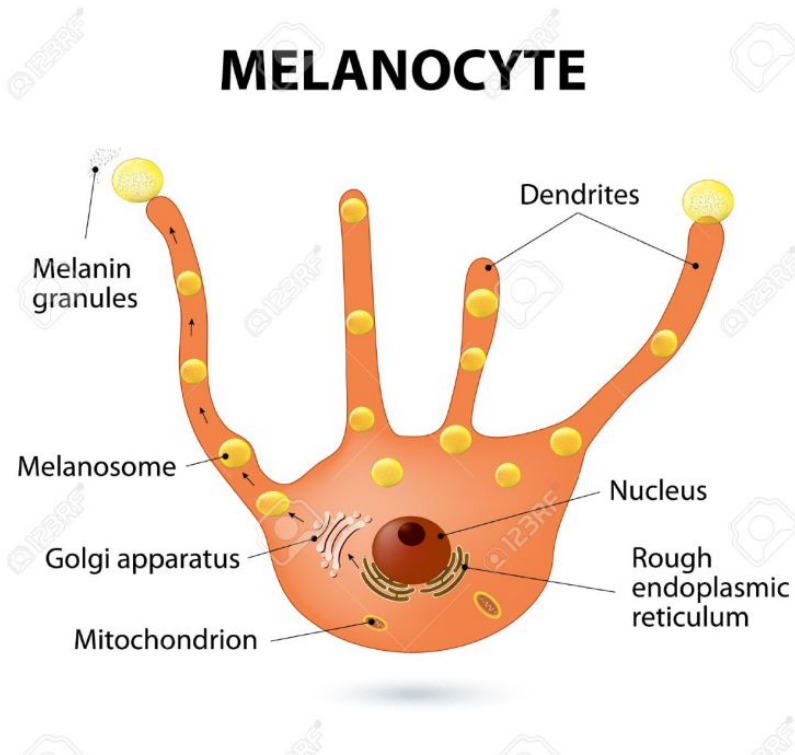


FIGURE 1 - STRUCTURE DE LA PEAU (3)

La plupart des cellules du mélanome produisent un pigment nommé la mélanine, ce qui leur donne une apparence marronnée ou noire, mais il se peut que les cellules ne produisent pas de mélanine, dans ce cas, le mélanome apparaît rose, voire même blanc. En effet, il existe deux

types de mélanine dans l'épiderme : l'eumélanine qui est un pigment de couleur brun-noir, et la phéomélanine qui est un pigment de couleur jaune-rose, ce qui donnera un mélanome plutôt clair.

FIGURE 2 - STRUCTURE D'UN MELANOCYTE (3)



La pigmentation de la peau est un processus complexe qui, dans l'épiderme comme dans les follicules pileux, débute avec la synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein des mélanocytes, suivie par le transfert des mélanosomes aux kératinocytes environnants qui vont ultérieurement transporter le pigment et éventuellement le dégrader.





FIGURE 4 - MELANOME NOIR-BRUN (5)

FIGURE 3 - MELANOME ROSEE (6)

Les mélanosomes sont des organites intracellulaires spécifiques des mélanocytes, synthétisant la mélanine, et ayant des caractères communs avec les lysosomes puisqu'ils contiennent comme ceux-ci des hydrolases acides et des marqueurs de la membrane lysosomale (LAMPs = *lysosomal-associated membrane proteins*).

Le rôle premier des molécules de mélanine est de protéger la peau contre les effets néfastes des rayons UV et d'empêcher ainsi le développement de cancers cutanés. (3)

Pour résumer, dans 80% des cas, le mélanome apparaît sur une peau saine sous la forme d'une tache pigmentée (noir-brun ou jaune-rose). Les autres cas sont l'évolution d'un « grain de beauté » préexistant. (4)

2.1 Les différentes causes de mélanome

Il peut apparaître sur toute la surface du corps, mais on le retrouve préférentiellement sur les zones les plus exposées au soleil. En effet, les causes du mélanome ne sont pas bien définies, mais l'une des causes les plus retrouvées est l'exposition aux rayons ultraviolet (UV).

2.1.1 Les facteurs environnementaux et familiaux

Les rayons ultraviolets sont des rayons électromagnétiques issus du soleil, non visibles à l'œil humain. Ces rayons sont essentiels à notre organisme afin de synthétiser la vitamine D qui est

indispensable à la croissance de nos dents et os. Mais ces rayons peuvent être aussi néfastes à notre organisme en étant à l'origine de mélanomes par exemple. Plus l'indice UV est élevé, plus les expositions sont dangereuses, notamment lorsqu'elles sont fréquentes et prolongées.

Ces rayons UV sont classés en 3 catégories, selon leur rayonnement émettant dans une gamme de longueur d'ondes et leur pénétration dans la peau (6) :

TABLEAU 1 - DIFFERENTES CATEGORIES DES RAYONS UV

UV-A	UV-B	UV-C
<ul style="list-style-type: none"> ○ Gamme de longueur d'onde : 320 à 400 nm ○ Représentent 95% des rayons UV ○ Pénétration du derme de façon lente et profonde ○ Responsable de certains désordres pigmentaires, tels les masques de grossesse, ou encore de rougeurs et de démangeaisons 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gamme de longueur d'onde : 290 à 320 nm ○ Représentent 5% des rayons UV ○ Pénétration seulement de l'épiderme ○ Plus dommageables que les UV-A ○ Permettent la synthèse de vitamine D ○ Responsable des coups de soleil, brûlure bénigne 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gamme de longueur d'onde : 100 à 280 nm ○ N'atteignent pas la surface de la Terre

Les travaux de Elwood et coll. ont montré que l'exposition intermittente au soleil semble être un déterminant majeur du risque de mélanome. (7)

Il a été démontré dans d'autres études qu'une exposition solaire intense et intermittente (typique des antécédents de coups de soleil) est associée à un risque plus élevé par rapport à un schéma continu et chronique d'exposition au soleil. (8) (9)

De plus, des antécédents de coups de soleil pendant l'enfance ou l'adolescence sont associés au risque le plus élevé de développer un mélanome et les personnes qui subissent plus de 5 épisodes de coups de soleil sévères ont un risque 2 fois plus élevé.

L'exposition aux UV-A provenant de sources artificielles a également été liée à un risque accru de développer un mélanome.

Plusieurs études et une méta-analyse ont démontré une association positive entre le risque de développer un mélanome et la quantité d'utilisation de cabine de bronzage en particulier dès le plus jeune âge, soulevant ainsi un problème de santé publique majeur (10) (11).

La lumière ultraviolette des cabines de bronzage a été officiellement classée comme cancérogène pour l'Homme (12). Aucun autre facteur environnemental, y compris la dépendance au tabac / fumée, n'a été associé au mélanome (13).

D'autre part, les facteurs de risque du patient, tels que le nombre de naevus mélanocytaires congénitaux et acquis, la susceptibilité génétique et les antécédents familiaux jouent un rôle central dans le développement du mélanome (14). Environ 25% des cas de mélanome surviennent sur un naevus préexistant (19). Dans ce contexte, non seulement le nombre total de naevus, mais aussi la taille et le type de naevus, sont individuellement associés à un risque accru de mélanome. (15) (16) (7) (17).

De plus, les personnes présentant des caractéristiques telles que les cheveux roux, le teint clair et les yeux clairs présentent une faible pigmentation, ce qui entraîne une sensibilité accrue à l'exposition aux UV(15).

Environ 7 à 15% des cas de mélanome surviennent chez des patients ayant des antécédents familiaux de mélanome (18).

Concernant, la susceptibilité génétique, le mélanome métastatique peut, en effet, présenter des mutations connues et dont la prévalence est la plus élevée des mutations somatiques parmi les différents cancers. La variabilité de la fréquence de mutation dans le mélanome peut être attribuée à la présence ou à l'absence d'un cancérigène connu, comme l'exposition aux ultraviolets (UV). (19)

De nombreuses altérations génétiques ont été décrites ces dernières années dans le mélanome cutané, permettant de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

2.1.2 Les mutations

Au moins 3 voies de transduction du signal sont impliquées dans la mélanogenèse : la voie des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), celle de la PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et celle de l'AMPc (AMP cyclique) (*Figure 1*).

Les mutations concernant les mélanomes cutanés affectant la voie MAPK (Mitogen activated protein kinase) sont divisées en quatre sous-types génomiques (19) (20).:

- mutation BRAF
- mutation RAS (N /H/K)
- *mutation NF1*
- *mutation Triple-WT.*

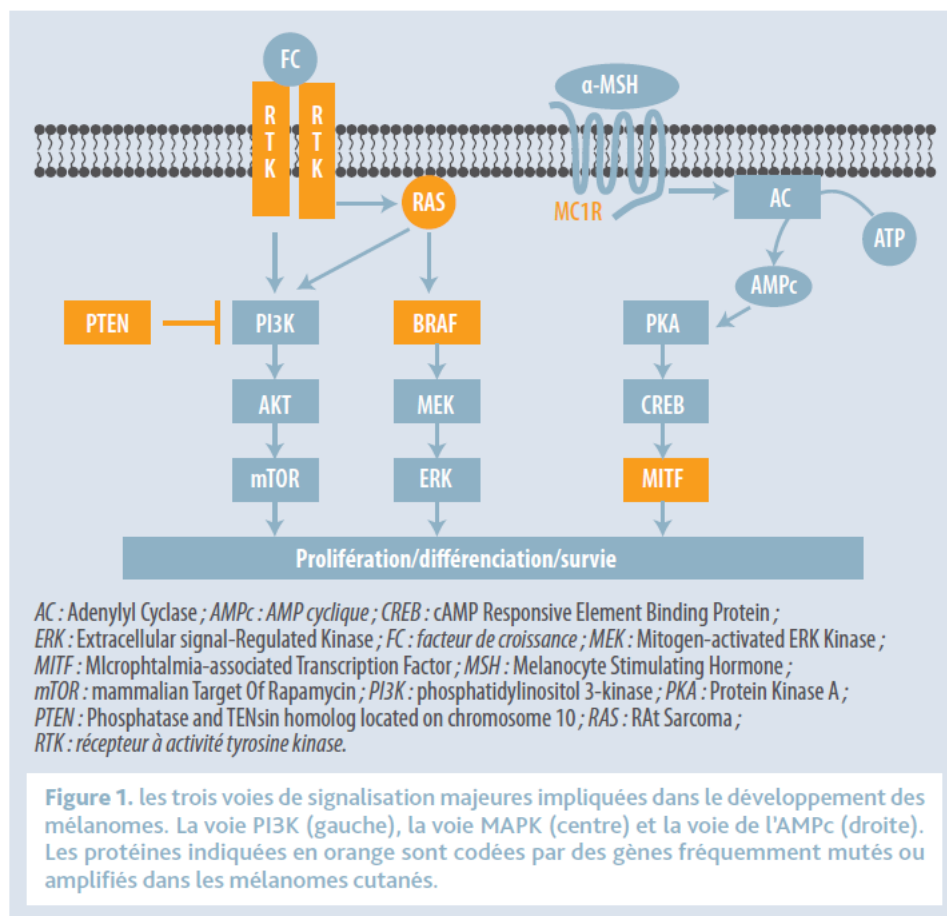


FIGURE 5 - VOIES DE SIGNALISATIONS MAPK, PI3K ET AMPC (5)

La voie des MAP kinases est l'une des voies de signalisation dans la cellule permettant la prolifération de la cellule grâce à un signal externe. Pour un mélanocyte normal, lorsqu'un signal externe se fixe, il permet l'activation de la protéine RAS, qui elle-même interagit avec BRAF, puis MEK et enfin ERK. Lorsqu'une des mutations citées au-dessus est présente, la voie MAP kinase est activée de façon constante, ce qui entraîne une prolifération cellulaire anarchique, et donc des cellules cancéreuses.

Selon les études (19) (21) (22) les mutations BRAF V600 représentent entre 40 et 50% des mutations et les mutations NRAS entre 15 et 20%. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une mutation récurrente BRAFV600E. Ces mutations peuvent dépendre de plusieurs facteurs. En effet, les mélanomes cutanés dont les patients ont eu une exposition intermittente au soleil sont plus susceptibles d'avoir une mutation BRAF que ceux dont la peau est exposée au soleil de façon chronique. (19)

La connaissance de ces mutations a permis la mise en place des thérapies ciblées. Les traitements du mélanome sont donc basés sur plusieurs critères tels que le stade métastatique de la maladie et la présence ou non de cette mutation.

Les facteurs favorisant l'apparition d'un mélanome sont donc multiples et nécessitent une bonne connaissance. Comme dit précédemment, l'exposition aux rayons ultraviolets, qu'ils soient naturels (soleil), ou artificiels (lampe à UV), constituent le facteur favorisant principal du mélanome. Notamment, pour les personnes de type caucasien avec exposition intense et prolongée et/ou brûlures solaires.

Les antécédents personnels et familiaux sont également des facteurs importants, en effet, si une personne a déjà présenté un mélanome, le risque d'en développer d'autres est plus important, ou de même si ses ascendants ont présenté des mélanomes.

Enfin, la présence de grains de beauté (naevus) est un facteur favorisant s'ils sont présents en nombre élevé (supérieur ou égal à 50) ou s'ils mesurent plus de deux millimètres, ou également si la personne présente des naevus atypiques ou plus (naevus de diamètre supérieur à six millimètres, de couleur constituée de différentes teintes de brun ou de brun-rouge, de forme irrégulière ou dont le centre est surélevé et les bords irréguliers).

Ces différents facteurs vont pouvoir permettre d'orienter le diagnostic et de traiter le plus rapidement possible.

3. Le diagnostic d'un mélanome

Le diagnostic précoce d'un mélanome est primordial, car le mélanome est dans un premier temps localisé, la tumeur se situant seulement dans l'épiderme, c'est le mélanome « in situ ».

Ce mélanome peut subir une ablation et ainsi permettre la guérison. Au contraire si le mélanome évolue, il peut progresser en profondeur (c'est le mélanome « invasif »), ainsi les cellules cancéreuses vont envahir les ganglions et les canaux lymphatiques et elles vont parvenir par les vaisseaux lymphatiques dans d'autres parties du corps, ce sont les métastases.

C'est pour cela que plus le mélanome est diagnostiqué tôt, plus le traitement sera efficace.

3.1 Connaissance des facteurs favorisants

Ce diagnostic repose dans un premier temps sur la connaissance de plusieurs facteurs cités précédemment :

- La recherche d'antécédents familiaux
- L'aspect et le nombre de naevus, ou d'ancien(s) mélanome(s)
- Le type de peau
- L'exposition aux UV (artificiels ou solaires)
- Les antécédents de coups de soleil et/ou brûlures solaires

Les personnes présentant ces facteurs doivent faire le point régulièrement, et être attentifs à l'apparition de nouvelles « tâches » et des changements sur les nævus présents. Ce premier diagnostic à l'œil nu est très important mais il est obligatoirement suivi d'un diagnostic validé par un professionnel de santé, par le biais d'un examen clinique.

3.2 Diagnostic clinique

Ce diagnostic clinique repose principalement sur deux examens visuels importants qui sont utilisés par les dermatologues : la règle ABCDE et la liste de Glasgow.

La liste de Glasgow prend en compte :

- Des critères majeurs : changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue, croissance d'une lésion nouvelle
- Des critères mineurs : plus grand diamètre ≥ 7 mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion

La règle ABCDE :









	Règle ABCDE	
	Normal	Suspect
A comme Asymétrie		
B comme Bords irréguliers		
C comme Couleur non homogène		
D comme Diamètre en augmentation		

Tableau réalisé selon le site de l'Institut National du Cancer

FIGURE6 - REGLE ABCDE

- **A**symétrie : la moitié du naevus ne colle pas avec l'autre moitié
- **B**ords irréguliers : les bords ne sont pas délimités et non uniformes
- **C**ouleur non homogène : inégale distribution de la ou les couleur(s)
- **D**iamètre en augmentation : souvent supérieur à 6mm (taille de section d'un crayon)
- **E**volution des taches brunes : Porter son attention à l'évolution, connaître ce qui est normal sur sa peau et surveiller régulièrement les possibles changements

Si l'analyse confirme qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, le professionnel de santé peut décider de faire des examens complémentaires à la recherche d'éventuelles métastases : échographie des ganglions avoisinants, scanner (tomodensitométrie), IRM, etc.

4. Les différents stades de mélanome

Lorsque le mélanome est confirmé par biopsie, l'étape suivante est de déterminer le stade du mélanome, ce qui permettra d'orienter précisément la prise en charge.

Le stade est déterminé par l'examen clinique précédemment présenté et toutes les informations annexes qui ont pu être collectées, ainsi que les données physiopathologiques, histologiques et les biopsies.

L'examen clinique permettra de déterminer l'épaisseur du mélanome, qui est mesuré par l'indice de Breslow et le niveau de Clark.

L'épaisseur de Breslow est mesurée en millimètre de l'épiderme (partie externe de la peau) à la partie la plus profonde du mélanome. La probabilité de métastases augmente avec la profondeur du mélanome, car plus elle est en profondeur plus elle a de chance d'être disséminée dans les ganglions lymphatiques.

Le niveau de Clark permet de déterminer la même épaisseur, en utilisant des niveaux de I à V. Cette technique n'est plus utilisée et a été remplacée par l'épaisseur de Breslow.

Le nouveau système de classement de stade selon l’AJCC (American Joint Committee on Cancer) d’ASCO (American Society of Clinical Oncology)

TABEAU 2 - LES DIFFERENTS STADES DU MELANOME CUTANÉE

STADES	CRITERES
Stade 0	Tumeur in situ
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d’épaisseur, sans ulcération et mitoses <1/mm2 (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1mm d’épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses $\geq 1/\text{mm}^2$ (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1mm et inférieure ou égale à 2mm d’épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d’épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d’épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d’épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure à 4 mm et inférieure, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure à 4 mm et inférieure, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeurs sans ulcération (PT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c) M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1,2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

(Traduit dans le Guide ALD de Mélanome Cutané Jan 2012-HAS et l’INCa)(23)

5. Traitement du mélanome

Un mélanome peut être traité par chirurgie, radiothérapie, traitements locaux, immunothérapie, thérapie ciblée ou encore chimiothérapie en fonction du stade d'évolution.

Comme dit précédemment, les mélanomes à un stade précoce peuvent souvent être traités seulement par une exérèse chirurgicale, contrairement aux mélanomes à un stade plus avancé (présence de métastases), nécessitant d'autres traitements.

Au cours de ces dernières années les thérapies contre le mélanome, notamment le mélanome métastatique, ont été considérablement remodelées, avec l'arrivée de nouvelles thérapies immunitaires et de nouvelles thérapies ciblées montrant un bénéfice significatif sur la survie globale. (*Tableau 2*)

La prise en charge du mélanome non métastatique repose principalement sur l'exérèse chirurgicale large, sur une radiothérapie ou encore sur des traitements locaux. La prise en charge médicamenteuse est quant à elle réservée au traitement adjuvant des patients atteints de mélanome avancé, au stade III non résécable, au mélanome métastatique. La chimiothérapie permet de bloquer la prolifération des cellules anormales, l'immunothérapie permet de stimuler les défenses immunitaires des patients et les thérapies ciblées visent une protéine particulière des cellules cancéreuses.



FIGURE 7 - RECOMMANDATIONS VIDAL DANS LE MELANOME

(24,25)

TABLEAU 3 - THERAPIES IMMUNITAIRES ET THERAPIES CIBLEES DANS LE MELANOME CUTANE

DCI Nom commercial®	Indication en monothérapie	Indication en association
Dacarbazine	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome au stade avancé (25)	
Vemurafenib Zelboraf®	17/02/2012 En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	20/11/2015 En association au cobimetinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Dabrafenib Tafinlar ®	26/08/2013 En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	25/08/2015 En association au trametinib dans le mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 27/08/2018 En association avec le trametinib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète
Trametinib Mekinist ®	30/06/2014 En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	25/08/2015 En association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600

Cobimetinib <i>Cotellic®</i>		20/11/2015 En association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Encorafenib <i>Braftovi®</i>		20/09/2018 En association au binimetinib dans le traitement de patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
Binimetinib <i>Mektovi®</i>		20/09/2018 En association à encorafenib dans le traitement de patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
Ipilimumab <i>Yervoy®</i>	19 /06/2015 En monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	11/05/2016 En association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
Pembrolizumab <i>Keytruda®</i>	16/03/2016 En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	
Nivolumab <i>Opdivo®</i>	19/06/2015 En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	11/05/2016 En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

5.1 Dacarbazine

Dans les années 70, la dacarbazine qui est un agent alkylant était la seule molécule ayant l'AMM pour le traitement du mélanome métastatique. L'AMM de la dacarbazine a toujours été controversée car ses bénéfices en termes de survie global n'ont jamais été réellement démontrés. Elle a été utilisée par la suite, dans les essais cliniques des nouveaux traitements, comme comparateur actif.

Les effets indésirables sont généralement digestifs et assez bien contrôlés.

5.2 Traitement par immunothérapie par anticorps anti-checkpoint

L'immunothérapie est désormais une stratégie très utilisée pour lutter contre les cancers. Le système immunitaire est notre défense contre les agents extérieurs tels que les maladies, mais également contre un dysfonctionnement interne tel que la survenue de cellules anormales ; les cellules cancéreuses.

Le système immunitaire a deux types de réponses :

- La réponse immunitaire innée/naturelle : elle agit immédiatement et est la première barrière de l'organisme en cas de maladie ou autre.
- La réponse immunitaire adaptative ou spécifique : elle agit lorsque l'organisme est face à d'autres maladies de façon plus tardive et adaptée à chaque agent infectieux. La réponse immunitaire adaptative comporte également une réponse dite « mémoire » qui permet une réaction plus rapide et plus forte en cas de nouvelle attaque par le même agent infectieux. L'immunité adaptative repose notamment sur les lymphocytes B qui produisent des anticorps spécifiques et les lymphocytes T capables de détruire les cellules anormales.

Pour de multiples raisons, il se peut que notre système immunitaire soit affaibli et ne fasse pas correctement son « travail », ainsi la progression de cellules cancéreuses peut avoir lieu. Notamment lorsque des cellules cancéreuses ne sont pas signalées comme un danger et n'activent donc pas le système immunitaire.

C'est pourquoi l'immunothérapie a été mise en place, dans le but de stimuler le système immunitaire contre les cellules cancéreuses et de lever le frein immunitaire en réorientant le système immunitaire contre le danger (ici les cellules cancéreuses).

Contrairement à la chimiothérapie, ce ne sont plus les cellules cancéreuses qui sont la cible mais les cellules immunitaires. Ces traitements comprennent les anticorps monoclonaux. Les anticorps contre le mélanome sont les inhibiteurs CTLA-4 et les inhibiteurs PD1.

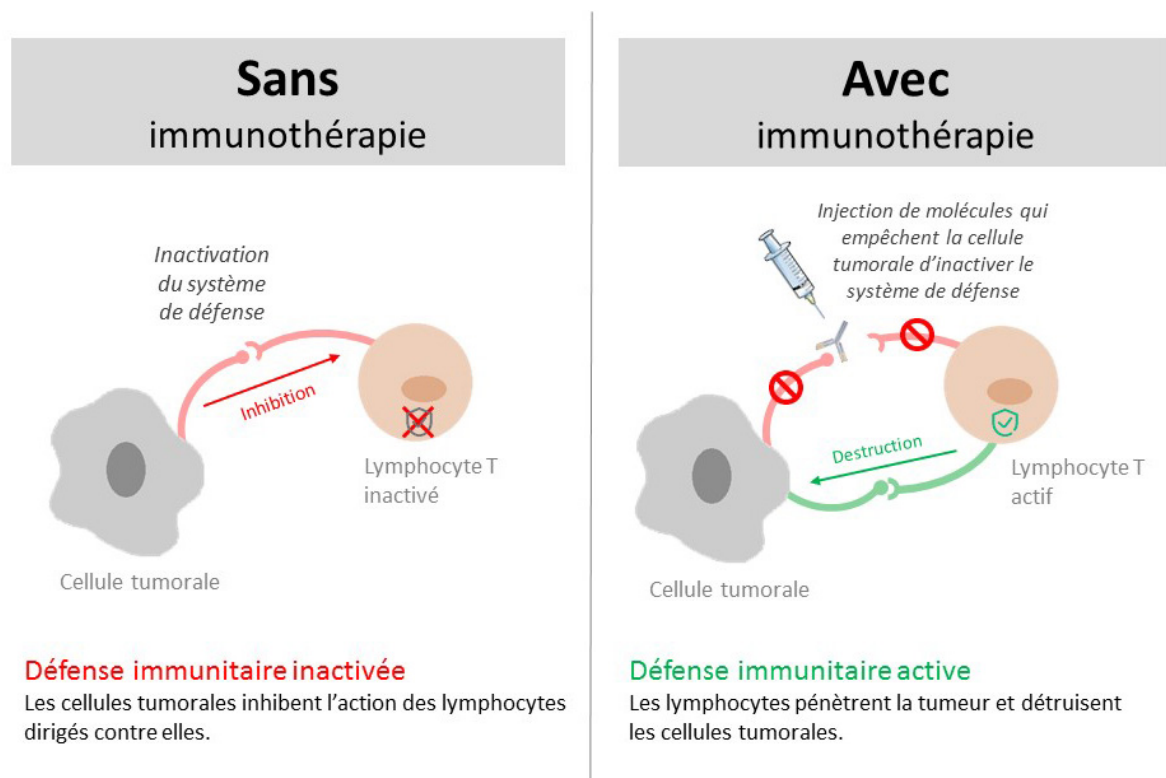


FIGURE 8 - SCHEMAS AVEC OU SANS IMMUNOTHERAPIE (26)

Les cellules cancéreuses sont capables d'éviter les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour empêcher leur destruction. En effet, la tumeur déclenche des mécanismes qui inactivent les lymphocytes T, ce qui fait que l'organisme ne peut pas fournir de réponse adaptée pour lutter contre les cellules cancéreuses. La tumeur « freine » le système immunitaire.

Il existe des points clefs de ces mécanismes ; les « points de contrôle » : CTLA-4, PD-1 et PD-L1 qui peuvent être bloqués par des traitements, ce sont les inhibiteurs de points de contrôle. En bloquant ces freins, le système immunitaire est réactivé et il peut lutter contre les cellules tumorales.

5.2.1 Inhibiteurs CTLA-4

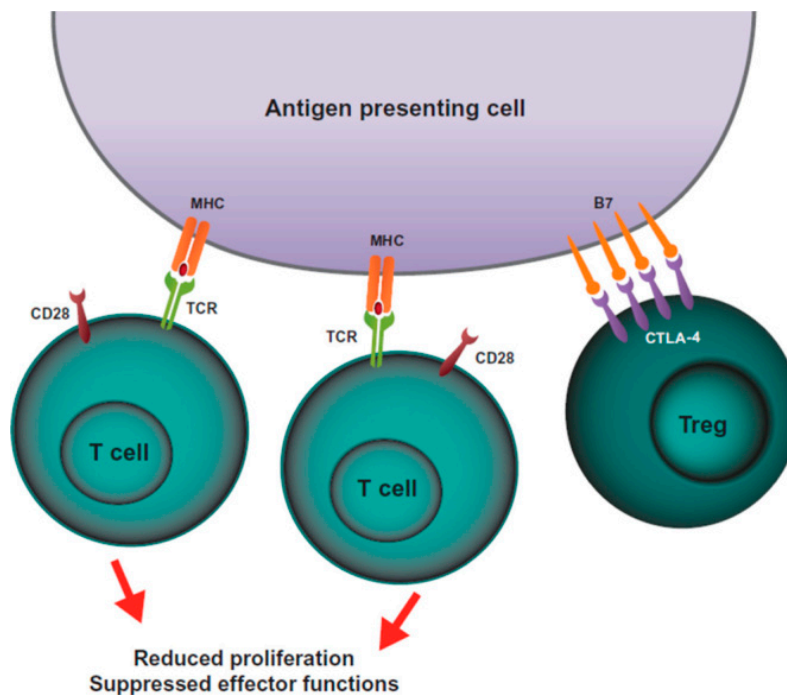


FIGURE 9 - BLOCAGE DE L'INTERACTION B7-CTLA-4 PAR L'IPILIMUMAB (27) : L'EXPRESSION CONSTITUTIVE DE CTLA-4 SUR LES LYMPHOCYTES T-REGULATEURS PEUT INDUIRE (27) L'INTERNALISATION DE LA PROTEINE B7 SUR LA MEMBRANE DE LA CELLULE PRESENTATRICE DE L'ANTIGENE, INDUISANT AINSI UN DEFICIT DE PROTEINE B7 ET, IN FINE, DU COUPLAGE B7-CD28, LEQUEL A POUR ROLE DE STIMULER LA PROLIFERATION LYMPHOCYTAIRE. EN INHIBANT SELECTIVEMENT LE RECEPTEUR CTLA-4 PAR L'IPILIMUMAB, LE COUPLAGE

En 2011, l'ipilimumab (commercialisé sous le nom Yervoy®) a été le premier médicament à démontré une survie globale améliorée en première intention dans le traitement du mélanome métastatique. (25) (28)

On l'administre pour aider à réduire la taille du mélanome métastatique ou non résécable et à en maîtriser la croissance. Il est administré par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines, pour un total de 4 doses.

Cette immunothérapie anti-checkpoint est un anticorps monoclonal qui bloque le point de contrôle du système immunitaire : CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4).

CTLA-4 a pour fonction normale d'inactiver les lymphocytes après la présentation de leur antigène spécifique par les cellules présentatrices d'antigènes pour moduler la réponse immunitaire. L'inhibition de ce récepteur conduit donc à une activation non-spécifique du système immunitaire par blocage d'un frein physiologique.

D'après plusieurs études, l'inhibition du récepteur CTLA-4 par l'ipilimumab a démontré des taux de réponse de 10 à 15% chez des patients atteints de mélanome métastatique (28) (29) et l'association ipilimumab et dacarbazine a montré en première ligne, un bénéfice de survie, mais avec une toxicité hépatique plus élevée. (29)

L'inhibition du récepteur CTLA4 entraîne donc une activation du lymphocyte T, et une réponse immunitaire.

Cependant, le mécanisme d'action sous-jacent de l'immunothérapie est également à l'origine des effets secondaires immunitaires qui peuvent affecter différents organes. Ces effets sont le plus souvent de sévérité légère à modérée, néanmoins 0,5 à 13 % des patients présentent des effets secondaires de grade 3 à 4 qui nécessitent l'arrêt du traitement et dans certains cas nécessitant un traitement avec des médicaments immunosuppresseurs (30). Le mécanisme précis sous-jacent à ces effets secondaires n'est pas complètement compris (31). Par exemple, pour les inhibiteurs CTLA-4, l'inactivation de CTLA-4 semble être la cause de dommages auto-immuns et de mort cellulaire dus à l'infiltration tissulaire par les lymphocytes T (comme décrit dans les modèles animaux) ; elle peut conduire à une perte d'activité des régulateurs lymphocytaires T, réduisant le phénomène d'auto-tolérance ; il peut augmenter les niveaux d'anticorps préexistants qui sont responsables de ces effets immunitaires (32).

- Les effets indésirables avec ipilimumab :

Durant l'étude de phase III, les effets indésirables d'origine immunologique étaient majoritaires (60%) en touchant le plus souvent la peau et le tractus gastro-intestinal (27% de diarrhées), la fréquence des effets indésirables de grade 3 et 4 étaient de 10 à 15%. Néanmoins, ces effets régressaient assez rapidement avec la prise de corticoïdes (28)

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : « Ipilimumab est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les

effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab a également été rapportée.

La diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, élévation des tests hépatiques, éruption cutanée et endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à ipilimumab, sauf si une autre étiologie a été identifiée ».

Les effets indésirables gastro-intestinaux sévères ou fatals d'origine immunologique ont un délai moyen d'apparition de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement, d'après l'étude clinique de phase 3 sur le mélanome non résecable ou métastatique avancé (étude MDX010-20). Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors des essais cliniques, des symptômes évocateurs tels que diarrhée, douleur abdominale, augmentation de la fréquence de la motilité intestinale ou hématochézie doivent être surveillés.

D'autres effets d'origine immunologique tels que pneumopathie inflammatoire, hépatotoxicité incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés lors des essais cliniques et ont un protocole de surveillance et de prise en charge bien définis.

Les effets indésirables cutanées d'origine immunologique, que ce soit pour ipilimumab seul ou en association avec nivolumab doivent également faire l'objet d'une surveillance, en effet de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont été rapportés lors des essais cliniques et après la commercialisation.

5.2.2 Inhibiteurs PD1

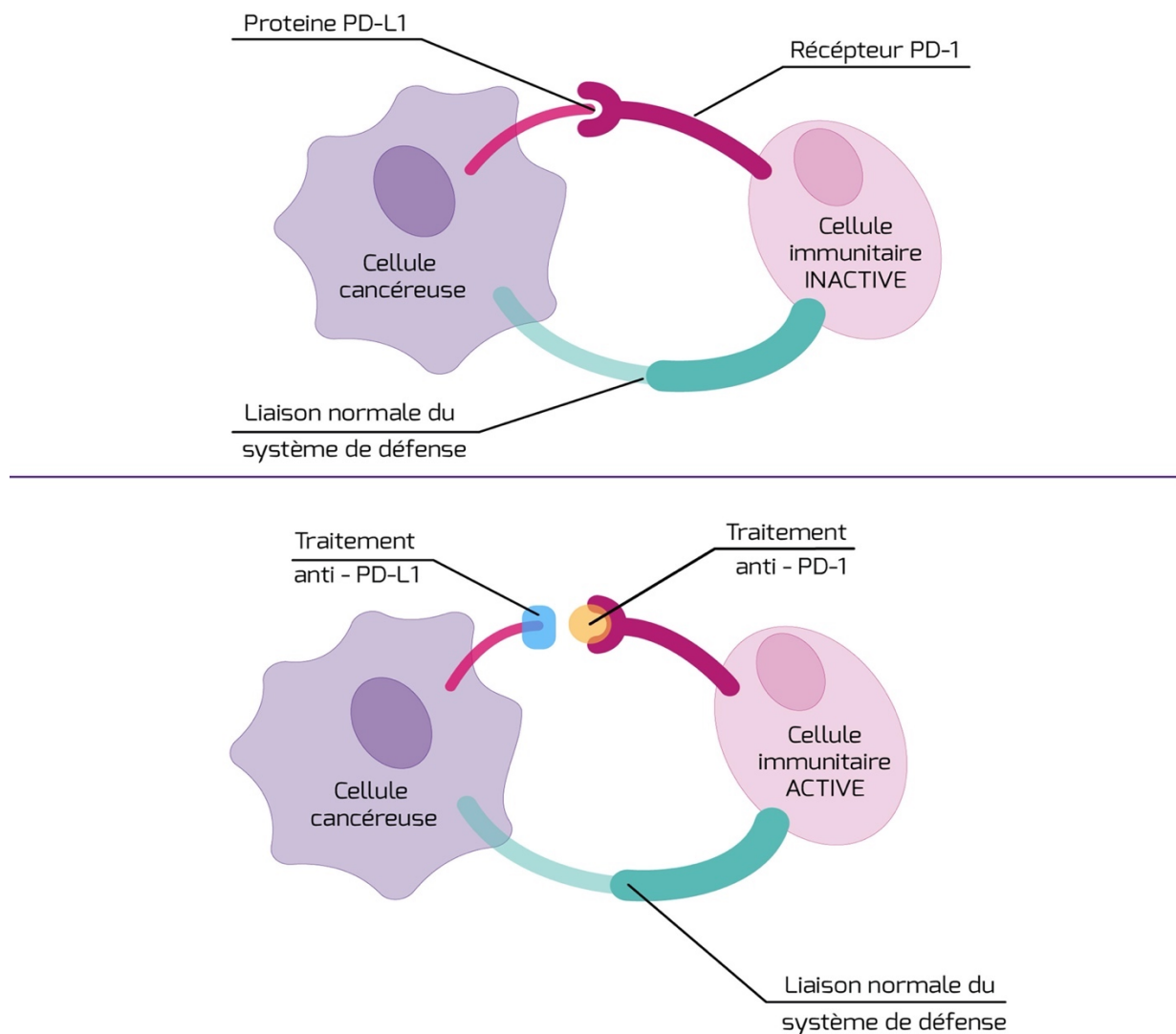


FIGURE 10 - EXPRESSION DE PD-L1 PAR LA CELLULE Tumorale EN REponse AUX SIGNAUX INFLAMMATOIRES (33)

Par la suite, les anti-PD1 (nivolumab commercialisé sous le nom Opdivo® et pembrolizumab commercialisé sous le nom Keytruda®) ont démontré une survie globale améliorée ainsi qu'une meilleure tolérance par rapport à l'ipilimumab. Ces anti-PD1 sont des anticorps agissant au niveau de la protéine PD1 (programmed cell death protein) qui est exprimée sur tous les

lymphocytes T. Lorsque l'anti-PD1 vient se fixer sur le lymphocyte, il empêche la cellule cancéreuse de s'y fixer. De ce fait, il permet au lymphocyte d'exercer son activité cytolytique.

Dans l'étude de phase 1 sur le pembrolizumab, les effets indésirables les plus communs (pour tous les grades) étaient la fatigue (33 à 37%), les démangeaisons (19 à 26%) et le rash cutané (18%). Un seul effet indésirable était classé en grade 3 : la fatigue, rapporté chez 3% patients. (34)

Les effets d'origine immunologique sont les mêmes que ceux cités pour les inhibiteurs CTLA-4, soit :

- Pneumopathie inflammatoire
- Colite
- Néphrite
- Endocrinopathies tels que : insuffisance surrénalienne, diabète, hypothyroïdie
- Hépatite
- Effets cutanés sévères. Le RCP de pembrolizumab indique que des réactions cutanées sévères d'origine immunologique ont été rapportées, avec des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique.

Néanmoins, il a été démontré que le nivolumab en association est sujet à plus d'effets indésirables immunologique que lorsqu'il est administré seul. L'association avec ipilimumab particulièrement, si elle permet un meilleur taux de réponse, engendre des effets indésirables chez 53% des patients (contre 25% et 10% en monothérapie pour ipilimumab et nivolumab respectivement). (35)

Ces effets doivent être connus par les patients, et surveillés afin de les prendre en charge le plus précocement possible.

En général, les effets indésirables liés à l'immunothérapie sont pour la plupart d'origine immunologique. Les plus courants sont les atteintes cutanées, les atteintes gastro-intestinales et la fatigue. Parmi ceux classés « haut grade », on retrouve le plus couramment les troubles endocriniens (diabète, insuffisance surrénale, hypo ou hyperthyroïdie, hypophysite), les pancréatites et les atteintes hépatiques (augmentation des transaminases) et de façon moins courante mais plus grave néphrite, pneumopathie et myocardite (27). Ces effets peuvent apparaître jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement.

5.3 Traitement par thérapie ciblée BRAF et MEK inhibiteurs

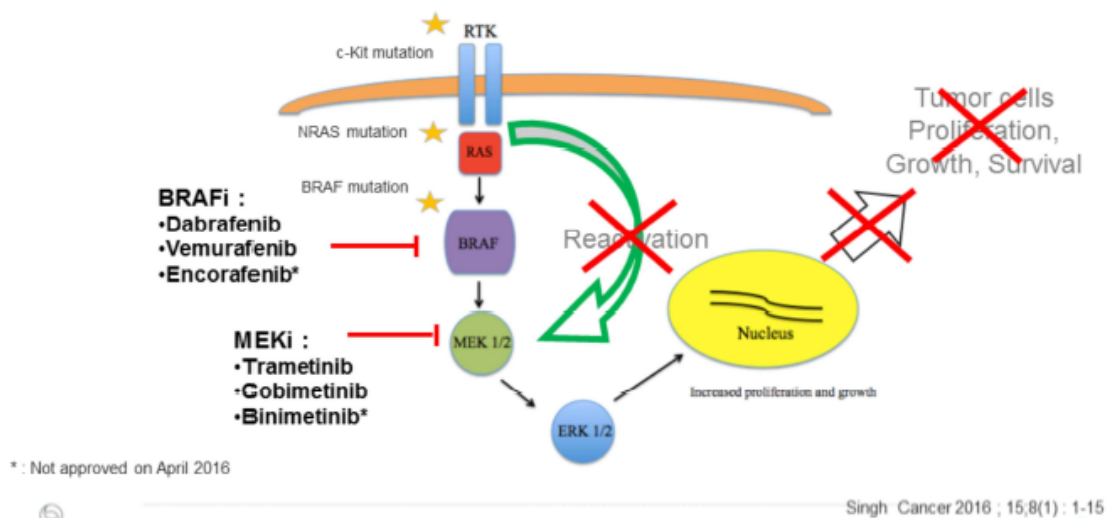


FIGURE 11 - MECANISME D'ACTION DE L'ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR MEK ET D'UN INHIBITEUR BRAF (36)

La découverte des mutations dans le mélanome ont permis le développement de molécules ciblant spécifiquement la sérine-théronine kinase BRAF ou MEK (mitogene activated ERK kinase). Ces thérapies ciblées ont montré un bénéfice significatif sur la survie globale dans le mélanome métastatique BRAF V600.

En 2011, vemurafenib (commercialisé sous le nom de Zelboraf®), le premier agent antinéoplasique ; inhibiteurs de la protéine kinase BRAF (*figure 2*) a obtenu l'AMM dans le traitement de première ligne du mélanome métastatique. Son efficacité a été prouvée dans les études BRIM1 (étude de phase I), puis BRIM2 (étude de phase II), et enfin BRIM3 (étude de phase III) comparant le vemurafenib au traitement initial : la dacarbazine. Au final, c'est la moitié des patients qui répondent favorablement au traitement avec une survie sans progression de 5,3 mois contre 1,6 mois pour la cabarmazine. (35)

Le dabrafenib (commercialisé sous le nom de Tafinlar®) est également un inhibiteur sélectif de BRAF muté. Il a obtenu l'AMM seul en 2013 et en association avec le trametinib (commercialisé sous le nom de Mekinist®) en 2015 dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Les effets secondaires les plus fréquents sont des effets dermatologiques, l'altération de l'état général ; avec un état fébrile, des arthralgies et des céphalées (37).

Le tramétinib (commercialisé sous le nom de Tafinlar®) est un inhibiteur MEK. Il a reçu l'AMM en monothérapie en 2013 puis en association avec le dabrafénib en 2014 dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Cette association a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en 2018 dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade II porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète.

Le cobimétinib (commercialisé sous le nom de Cotellic®) est également un inhibiteur MEK. Il est utilisé en association avec le vemurafénib depuis l'AMM en 2015, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Récemment, la commercialisation d'encorafénib (sous le nom de Braftovi®), inhibiteur du BRAF sélectif pour le BRAFV600E a été autorisée. Il a obtenu l'AMM le 20/09/2018 pour une utilisation en combinaison avec l'inhibiteur de MEK : binimétinib (commercialisé sous le nom de Mektovi®), dans le traitement des patients atteints de mélanome métastatique avec mutation BRAFV600E. Binimétinib n'est pas indiqué à être utilisé seul, du fait de sa toxicité.

L'étude COLUMBUS de phase III a comparé cette nouvelle association : encorafénib et binimétinib VS encorafénib seul ou vemurafénib seul, dans le but d'évaluer la survie globale. Les résultats ont montré que cette association a une survie globale plus longue que ceux traités uniquement par vemurafénib. La SG médiane était de 33,6 mois pour les patients recevant le traitement par encorafénib et binimétinib, contre 16,9 mois pour les patients sous vemurafénib (38)

Les effets indésirables liés à l'immunothérapie sont très spécifiques et certains peuvent être imprévisibles, ce sont des effets liés à l'activité du système immunitaire. Ils nécessitent donc des prises en charge spécifiques. Lorsque l'immunothérapie n'est pas concluante, avec un manque d'efficacité sur la maladie maligne ou une toxicité importante, les thérapies ciblées par inhibiteurs BRAF et/ou MEK peuvent être prescrits en seconde intention.

Les effets indésirables associés à la prise d'inhibiteurs BRAF et MEK sont essentiellement:
(39)

- Des troubles oculaires, Le profil des troubles oculaires induits par les inhibiteurs de BRAF est différent de celui des inhibiteurs MEK.

TABLEAU 4 - TROUBLES OCULAIRES AVEC LES INHIBITEURS BRAF/MEK

Inhibiteurs BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib).	Inhibiteurs MEK (cobimetinib, trametinib et binimetinib)
<ul style="list-style-type: none"> • Uvéite fréquente ; cet effet disparaît après l'arrêt du traitement, avec nécessité d'intervention. • Iritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Décollements séreux rétiens ; ils peuvent survenir très rapidement après l'instauration du traitement. Cet effet-classe disparaît après l'arrêt du traitement, sans intervention. • Occlusions de la veine rétinienne ; peu fréquentes mais grave. Cet effet survient le plus souvent plusieurs mois après l'instauration du traitement

- Des troubles cardiaques (allongement du QT, dysfonctionnement ventriculaire gauche)
- Des risques hémorragiques
- De l'hypertension artérielle
- Des éruptions cutanées, photosensibilité
- De la toxicité des phanères : BRAF seul ou en association avec MEK
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées et constipation
- Une pneumopathie interstitielle seulement avec les inhibiteurs MEK
- Des anomalies des fonctions hépatiques et pancréatiques
- Des arthralgies et myalgies
- Des épisodes fébriles non infectieux et fatigue

5.4 Utilisation pratique des thérapies ciblées

Les 3 associations d'inhibiteurs BRAF/MEK : dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib et encorafenib/binimetinib tout comme une immunothérapie peuvent être le traitement de première ligne pour les patients ayant un mélanome métastatique en présence d'une mutation BRAF.

D'après les recommandations de l'institut national du cancer, en présence d'une mutation BRAF et de métastases ; une association anti-BRAF/ anti-MEK est recommandée en première ligne et un anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé en seconde ligne. Lors d'absence de mutation BRAF et en présence de métastases multiples ; un anti PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé en première ligne, et un anti CTLA-4 est recommandé en seconde intention. Néanmoins, aucune stratégie (immunothérapie en première ligne ou thérapie ciblée en première ligne) n'a été prouvée comme plus optimale que l'autre dans le traitement du mélanome localement avancé, non résecable ou métastatique. (9)

Un patient peut donc recevoir une immunothérapie puis une thérapie ciblée. Néanmoins, le passage de l'immunothérapie à la thérapie ciblée peut causer certains problèmes, en effet, comme dit précédemment les EI liés à l'immunothérapie ne sont pas prévisibles : ils peuvent survenir n'importe quand, à distance des injections, entre 2 cures, dans un délai plus ou moins long, qui peut aller jusqu'à 1 an. (40) Les demi-vies étant relativement longues : 15 jours pour ipilimumab, 25 jours pour nivolumab, 22 jours pour pembrolizumab, ce travail permettra de déterminer si une immunothérapie avant une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK peut influencer l'apparition tardive de certains effets indésirables et de comprendre leur nature.

6. METHODE

Il s'agit d'une étude bibliographique menée sur une période comprise entre le 17 février 2012 (date de l'autorisation de mise sur le marché de la première thérapie ciblée : Vémurafénib) et le 29 février 2020. L'étude inclut tous les patients :

- Présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF
- Ayant eu au moins une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK (dabrafénib, tramétinib, vémurafénib, cobimétinib, encorafénib, binimétinib)
- Ayant eu au moins un effet indésirable

Les patients ont été inclus du 17 février 2012 (date de l'autorisation de mise sur le marché de la première thérapie ciblée : Vémurafénib) jusqu'au 29 février 2020.

1. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des cas présents dans la littérature sur les bases de données EMBASE et MEDLINE.

Tous les codages ont été fait avec la version 23.0 de MedDRA.

- Plusieurs données étaient manquantes :
 - Variables liées aux caractéristiques du patient :
 - couleur de peau
 - fréquence d'exposition aux rayons Ultra-Violets UV (soleil),
 - Variables liées aux antécédents du patient :
 - antécédents médicaux ou chirurgicaux
 - antécédents familiaux
 - Variables liées au mélanome du patient :
 - le type de mutation a été recensé dans l'indication du traitement
 - le stade du mélanome
 - le nombre et localisation des métastases n'étaient presque jamais disponible.
 - Variables liées l'immunothérapie (date de la dernière cure) et la thérapie ciblée (date du premier jour de prise).
 - Variables liées aux effets indésirables du patient :
 - le critère de gravité, de sévérité (pas toujours disponibles)

- l'évolution

Dans un premier temps, la recherche consistait à regrouper tous les articles de cas de pharmacovigilance liés aux inhibiteurs BRAF et/ou MEK. La requête comprenait les termes suivants :

1. (((BRAF or B-RAF or MEK* or MAP kinase kinase or mitogen-activated protein kinase kinase) adj3 inhibitor*) or dabrafenib or encorafenib or vemurafenib or binimetinib or cobimetinib or trametinib).ti,ab.
2. ((melanom* or melanocarcino* or n?evocarcino* or pigmentary cancer?) adj3 (stage 3 or stage 4 or stage III or stage IV or metasta*))).ti,ab.
3. exp case report/ or case.ti,ab,kw.
4. 1 and 2 and 3
5. limit 4 to adverse effects - focussed
6. limit 5 to yr="2012 - 2020"
7. (20120201:20200229.(dt). or 20120201:20200229.(rd).) use medall (24849628)
8. (20120201:20200229.(dc). or 20120201:20200229.(dd). or 20120201:20200229.(rd).) use oemezd

Dans un second temps, tous les articles de cas de pharmacovigilance liés à l'administration d'une immunothérapie puis d'une thérapie ciblée ont été cherchés. La requête comprenait les termes suivants :

1. (vemurafenib or zelboraf or dabrafenib or Tafenlar or cobimetinib or cotellic or trametinib or MEKinist or BRAF* or MEK* or encorafenib or binimetinib).ti,ab. (97125)
2. (immunotherap* or immune therap* or immunological or BMR therap* or biological response modifier therap*).ti,ab. (488136)
3. (melanoma* or melanocarcinoma* or naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or pigmentary cancer).ti,ab. (273222)
4. 1 and 2 and 3 (2213)
5. limit 4 to adverse effects - focussed (439)
6. exp mitogen activated protein kinase kinase inhibitor/ae or exp B Raf kinase inhibitor/ae or exp encorafenib/ae or exp binimetinib/ae or exp vemurafenib/ae or exp dabrafenib/ae or exp cobimetinib/ae or exp trametinib/ae or exp case report/

Les articles ont ensuite été analysés et triés dans un tableau Excel afin de recueillir manuellement les données et variables disponibles.

Le lien de causalité des articles de littérature a été considéré comme suspect pour tous les effets apparus durant le traitement par inhibiteur BRAF et/ou MEK.

Pour les cas traités par thérapie ciblée seule, les variables sélectionnées sont :

- l'effet indésirable classé par PT selon MedDRA 23.0
- SOC de chaque PT selon MedDRA 23.0
- DCI
- Le PT de chaque indication, les indications retenues pour cette requête ont été principalement celles relatives au mélanome métastatique avec mutation BRAF

« *accidental exposure to product, adjuvant therapy, BRAF gene mutation, intestinal metastasis, malignant melanoma, malignant melanoma, malignant melanoma of sites other, malignant melanoma stage IV, malignant neoplasm of ampulla, melanoma recurrent, metastases to adrenals, metastases to bone, metastases to central nervous system, metastases to liver, metastases to lung, metastases to lymph nodes, metastases to skin, metastases to the respiratory system, metastasis, metastatic malignant melanoma, metastatic neoplasm, neoplasm, neoplasm malignant, product used for unknown indication, skin cancer, soft tissue sarcoma* ».

- L'âge et le sexe du patient

Pour les cas traités par immunothérapie puis par thérapie ciblée, les variables étaient les mêmes, avec en plus :

- Les dates de début et fin de l'effet indésirable
- Les dates de traitement de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée quand elles étaient disponibles dans l'article

Articles	Case	Adverse event	PT	System Organ Class of Event	Product family name Target therapy	Preferred Term of Product Indication	Age	Sexe
Successful treatment of multiple vemurafenib-induced keratoacanthomas by topical application of imiquimod cream: Confirmation of clinical clearance by dermoscopy.	Case	Keratoacanthoma	Keratoacanthoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified	Vemurafenib	Metastatic melanoma BRAF V600E mutation	81	Female

Une requête a également été réalisée dans la base de données Argus du laboratoire Pierre Fabre, cette requête concernait uniquement encorafénib et binimétinib, les deux molécules commercialisées par le laboratoire. Les résultats de cette requête sont confidentiels et ne seront donc pas présentés.

Cette requête ARGUS a été effectuée en sélectionnant : le numéro de cas, le Preferred Term (PT) de chaque effet indésirable, le SOC de chaque effet indésirable, la date de l'effet indésirable, l'International Nonproprietary Name (INN) (les inhibiteurs BRAF et MEK commercialisés par Pierre Fabre respectivement encorafénib et binimétinib), le PT de chaque indication (les indications retenues étant identiques à celles citées pour la veille bibliographique), l'âge du patient lors de l'effet indésirable et le genre du patient.

Parmi ces cas, les cas comprenant la notion d'une immunothérapie par : nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab ont été retenus pour constituer la population correspondant aux patients atteints d'un mélanome métastatique traité par immunothérapie puis par thérapie ciblée. Les critères sélectionnés sont les suivants : le numéro de cas, le PT de chaque effet indésirable, le SOC de chaque effet indésirable, la date de l'effet indésirable, l'INN de l'immunothérapie, la date de traitement par l'immunothérapie, l'INN de la thérapie ciblée (les inhibiteurs BRAF et MEK commercialisés par Pierre Fabre (encorafénib et binimétinib)), le PT de chaque indication, l'âge du patient lors de l'effet indésirable, le genre du patient.

7. RESULTATS

Entre le 17 février 2012 et le 29 février 2020, parmi les 227 articles analysés, nous avons inclus 160 articles (8,41–89,89–132) de cas de pharmacovigilance avec BRAF et/ou MEK inhibiteur et 54 (45,71,94,108,133–150) articles de cas de pharmacovigilance traités par immunothérapie puis par thérapie ciblée ont été identifiés.

Parmi les articles, il y avait des cas de pharmacovigilance avec vémurafénib seul, l'association vémurafénib et cobimétinib, dabrafénib seul, tramétinib, l'association des deux (dabrafénib/tramétinib), encorafénib seul et l'association encorafénib et binimétinib.

1. Cas de pharmacovigilance issus de la littérature ayant reçu seulement la thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs

Concernant les cas littérature de pharmacovigilance des patients ayant reçu uniquement une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs, les effets ont été classés d'abord par produit tel quel (en association ou non) puis par SOC. In fine, on retrouvait :

- 259 effets indésirables survenus avec vémurafenib avec par exemple 13 d'entre eux qui concernaient le SOC *Affections hématologiques et du système lymphatique*.
- 5 effets indésirables survenus avec cobimétinib
- 31 effets indésirables survenus avec vémurafenib/ cobimétinib
- 41 effets indésirables survenus avec dabrafenib
- 10 effets indésirables survenus avec tramétinib
- 88 effets indésirables survenus avec dabrafenib/ tramétinib
- 8 effets indésirables survenus avec encorafenib/binimétinib

TABEAU 5 - POPULATION AVEC SEULEMENT UNE THERAPIE CIBLEE PAR BRAF ET/OU MEK INHIBITEURS, N'AYANT PAS REÇU D'IMMUNOTHERAPIE PREALABLE

SOC des cas de littérature avec inhibiteurs BRAF/MEK	Effets indésirables (n*=445) <i>*n correspond au nombre d'effets indésirables par PT</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	189 (42,47%)
Troubles généraux et anomalies au site de l'administration	55 (12,36%)
Affections oculaires	36 (8,09%)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	30 (6,74%)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	21 (4,72%)
Affections du rein et des voies urinaires	21 (4,22%)
Investigations	15 (3,37%)
Affections du système nerveux	14 (3,15%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	13 (2,92%)
Affections gastro-intestinales	13 (2,92%)
Affections cardiaques	11 (2,47%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8 (1,80%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	5 (1,12%)
Infections et infestations	4 (0,90%)
Affections du système immunitaire	3 (0,67%)
Affections psychiatriques	3 (0,67%)
Affections hépatobiliaires	1 (0,22%)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (0,22%)
Affections congénitales, familiales et génétiques	0 (0,00%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0 (0,00%)
Affections endocriniennes	0 (0,00%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0,00%)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0 (0,00%)
Problèmes de produit	0 (0,00%)
Caractéristiques socio-environnementales	0 (0,00%)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0,00%)
Affections vasculaires	0 (0,00%)

Nous observons 42,47% d'effets indésirables cutanées (SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*), 12,36% appartenant au SOC *Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*, 8,09% d'effets indésirables de troubles oculaires (SOC *Affections oculaires*), 6,74% appartenant au SOC *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*, 4,72% de troubles musculo-squelettiques, 4,22% de troubles rénaux, 3,37% appartenant au SOC *Investigations*, 3,15% au SOC *Affection du système nerveux*, 2,92% appartenant au SOC *Affections hématologiques et du système lymphatique* et de troubles gastro-intestinaux. 2,47% appartenant aux troubles cardiaques, 1,80% appartenant au SOC *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*, 1,12% des troubles respiratoires (SOC *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*). Les autres SOC représentent à chacun moins de 1%.

Les effets indésirables les plus fréquents avec la combinaison vémurafenib/cobimétinib sont les effets cutanés (SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*) à 35,48%, Concernant la combinaison dabrafenib/tramétinib on retrouve majoritairement des effets cutanés (60,96%), puis 27,27% d'effets indésirables appartenant au SOC *Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*.

Pour décrire de manière plus générale les PT, tous les inhibiteurs MEK et/ou BRAF ont été rassemblés, afin de décrire les effets indésirables de ces inhibiteurs dans l'ensemble.

Parmi les effets cutanés (SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*), on retrouve 7,40% de panniculite, environ 6,40% d'éruptions (éruptions maculo-papulaire, papulaire, pruritic et pustulaire) et environ 5,29% de dermite granulomateuse.

Parmi les effets indésirables du SOC *Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*, 45,45% des effets étaient de la fièvre et 16,36% étaient représentés par l'asthénie, 5,45% chacun d'effets malaise et douleurs.

Parmi les troubles oculaires (SOC *Affections oculaires*), 41,67% sont des uvéites, 8,33% des rétinopathies, et 5,56% des détachements de la rétine.

Parmi les troubles gastro-intestinaux (*SOC Affections gastro-intestinales*), 26,67% de nausées, 20,00% de diarrhées, 13,33% de vomissements.

Parmi les PT du *SOC Affections du rein et des voies urinaires*, 62,03% sont des insuffisances rénales aiguës et 9,52% des insuffisances rénales sans précision.

2. Cas de littérature ayant reçu préalablement une immunothérapie puis une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs

Concernant les cas littérature de pharmacovigilance des patients ayant reçu une immunothérapie puis une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs, les effets ont également été classés d'abord par produit tel quel (en association ou non) puis par SOC. On retrouvait ainsi :

- 84 effets indésirables survenus avec vémurafenib
- 0 effet indésirable survenus avec cobimétinib
- 65 effets indésirables survenus avec vémurafenib/ cobimétinib
- 3 effets indésirables survenus avec dabrafénib
- 7 effets indésirables survenus avec tramétinib
- 58 effets indésirables survenus avec dabrafénib/ tramétinib
- 1 effet indésirable survenus avec encorafénib
- 8 effets indésirables survenus avec encorafénib/binimétinib

TABEAU 6 - POPULATION AVEC IMMUNOTHERAPIE PREALABLE PUIS THERAPIE CIBLEE PAR BRAF ET/OU MEK INHIBITEURS

SOC des cas littératures avec inhibiteurs BRAF/MEK et immunothérapie préalable	Effets indésirables (n=225)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	72 (32,00%)
Troubles généraux et anomalies au site de l'administration	31 (13,78%)
Affections gastro-intestinales	24 (10,67%)
Investigations	15 (6,67%)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	11 (4,89%)
Affections du rein et des voies urinaires	10 (4,44%)
Affections vasculaires	10 (4,44%)
Affections cardiaques	9 (4,00%)
Affections du système nerveux	8 (3,56%)
Affections oculaires	7 (3,11%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6 (2,67%)
Affections hépatobiliaires	5 (2,22%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	5 (2,22%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	4 (1,78%)
Affections du système immunitaire	2 (0,89%)
Infections et infestations	2 (0,89%)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2 (0,89%)
Affections endocriniennes	1 (0,44%)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (0,44%)
Affections congénitales, familiales et génétiques	0 (0,00%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0 (0,00%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0,00%)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0 (0,00%)
Problèmes de produit	0 (0,00%)
Affections psychiatriques	0 (0,00%)
Caractéristiques socio-environnementales	0 (0,00%)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0,00%)

**n correspond au nombre d'effets indésirables par PT*

Concernant les cas provenant de la littérature relatifs aux patients ayant reçu une immunothérapie préalablement à la thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs, 32,00% des effets indésirables appartiennent au *SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané*, 13,78% sont des effets d'ordre général et du site d'administration (*SOC Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*), 10,67% concernent les troubles intestinaux du *SOC Affections gastro-intestinales*, 6,67% du *SOC Investigation*, 4,89% du *SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*, 4,44% pour les troubles rénaux (*SOC Affections du rein et des voies urinaires*), et les troubles oculaires représentent 3,11%.

Parmi les effets cutanés, 51,38% sont des éruptions (éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, mobiliforme, prurit) et 13,88% sont des syndromes de DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Parmi les effets gastro-intestinaux, on retrouve 16,12% de vomissements et 19,35% de nausées.

Parmi les effets du *SOC Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*, la fièvre est l'effet le plus rapporté (77,42%), 25,81% des effets indésirables sont l'asthénie, 12,90% de frissons, 6,45% de la diminution d'appétit.

3. Délai d'apparition d'EI sous immunothérapie et thérapie ciblée

Le délai d'apparition des effets indésirables sous immunothérapie et thérapie ciblée a été calculé à partir de la première prise de la thérapie ciblée ou immunothérapie et l'apparition de l'effet indésirable. Parmi les cas littérature, le délai d'apparition d'un effet indésirable est d'environ 15 jours. Les dates de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée n'étaient pas toujours mentionnées.

8. DISCUSSION

1. Population avec seulement une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs

D'après les résultats de cette étude, les effets indésirables sous inhibiteurs BRAF et/ou MEK seulement, sont majoritairement des effets cutanés (*SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané*) avec essentiellement des panniculitides, et des éruptions cutanées de type maculopapuleuses ou encore pruritiques. Ces effets cutanés sont multiples et de tous types. Ce sont des effets très connus des inhibiteurs BRAF et MEK. La sévérité de ces effets ne semble pas être grave.

En deuxième position, avec environ 12%, on retrouve les effets de troubles généraux (*SOC Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*) avec majoritairement de la fièvre et de l'asthénie. La fièvre reste un problème important, concernant presque la moitié des effets indésirables (45,45%). Dans le RCP des différents inhibiteurs BRAF et MEK, la fièvre est un effet qui est bien rapporté notamment sous dabrafénib. Des études indiquent que certains marqueurs sanguins inflammatoires sont associés à l'apparition de la fièvre, tels que l'élévation de la procalcitonine (151) ou l'élévation de l'interleukine (IL)-1B et l'IL-6 durant la première semaine après l'initiation du traitement par inhibiteurs (84). Les recommandations concernant la prise en charge de la fièvre sont principalement l'administration d'un traitement correcteur par agents anti-inflammatoires, l'arrêt temporaire ou la réduction de dose de la combinaison MEK et BRAF inhibiteurs. (55)

L'asthénie est un des effets les plus fréquents avec tous les inhibiteurs BRAF et MEK confondus, cet effet étant plus difficile à décrire et à prévoir. En effet, le mélanome à un stade avancé est sujet à une fatigue qui peut interférer avec son imputabilité. La fatigue est plus liée au cancer qu'au médicament.

Concernant les autres effets, cela est cohérent avec le profil de sécurité des inhibiteurs BRAF et/ou MEK. (152)

Avec 8,09%, la toxicité oculaire est la troisième classe d'effets indésirables avec les inhibiteurs BRAF et/ou MEK. Cette toxicité oculaire est bien connue avec ces inhibiteurs, malgré qu'elle soit différente en fonction de la nature de l'inhibiteur. En effet, lorsqu'on regarde en détail cette toxicité, on remarque que presque la moitié des effets sont des uvéites (41,67%), suivi par des rétinopathies (8,33%) et des détachements de la rétine (5,56%). Ces EI représentent bien les effets classe des inhibiteurs BRAF et MEK. Les uvéites sont un effet classe des BRAF inhibiteurs et les détachements de la rétine des MEK inhibiteurs. Pour ces raisons, un suivi ophtalmologique est demandé chez les patients traités.

Les effets gastro-intestinaux sont une classe à surveiller, malgré le peu de cas de pharmacovigilance trouvé. Les nausées, diarrhées et vomissements sont les 3 effets indésirables qui surviennent le plus. Les études cliniques ont démontré que ces 3 EIs sont fréquents avec les inhibiteurs BRAF et MEK. (153)

De façon générale, les résultats de notre étude, sont conformes au profil de sécurité des inhibiteurs BRAF et MEK lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison. Les effets rapportés sont majoritairement des effets-classe connus pour ces thérapies ciblées.

2. Population avec patients ayant reçu préalablement une immunothérapie puis une thérapie ciblée par MEK et/ou BRAF inhibiteurs

Les effets indésirables les plus fréquents lorsque le patient a reçu une immunothérapie avant une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs sont également les effets cutanés. Parmi ces EI, on retrouve un peu plus de 13% de syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Certains auteurs relient ces effets sévères à l'immunothérapie. En effet, l'exposition à une immunothérapie pourrait déclencher le système immunitaire du patient, ce qui prédisposerait ces patients à des toxicités plus sévères, lié à l'hypersensibilité. (93) Les inhibiteurs BRAF peuvent activer de façon paradoxale les lymphocytes, grâce à la régulation de la voie de signalisation ERK et en augmentant l'expression génique des cytokines pro-inflammatoire et des facteurs cytotoxiques, ce qui peut être à l'origine de réaction d'hypersensibilité, tel que le DRESS. (154)

Conformément au RCP des différentes immunothérapies, de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont été rapportés lors des essais cliniques et après la commercialisation.

Le DRESS peut se manifester après une longue période de latence (deux à huit semaines) entre la prise de médicament et sa survenue, et comme décrit dans le RCP de l'ipilimumab,

Parmi ces EI cutanés, on retrouve également un certain nombre de cas d'éruption. Ces éruptions sont, pour certains, plus sévères lorsqu'ils ont été préalablement traités par immunothérapie. Un exemple d'éruption sévère est apparu sous vemurafenib, traité auparavant par nivolumab. (98)

Ce cas de pharmacovigilance rapporte qu'une femme de 42 ans a reçu un diagnostic de mélanome malin qui a été enlevée chirurgicalement. Neuf mois après la chirurgie, des métastases pulmonaires ont été révélés, et la patiente a été traitée par nivolumab, sans aucun effet indésirable. Après 6 cures, les lésions métastatiques ne se sont pas améliorées, et la présence d'une mutation BRAF a été confirmée. Un traitement par vemurafenib (960 mg/jour) a débuté 6 jours après la dernière dose de nivolumab. 9 jours après de l'administration de vemurafenib, soit 15 jours après la dernière dose de nivolumab, le patient a développé une fièvre jusqu'à 38°C et des érythèmes de différentes tailles sur tout son corps.

L'hypothèse de ce cas, est que l'immunothérapie par nivolumab a altéré le système immunitaire, et que l'éruption sous vemurafenib a été aggravé par cette altération. Un autre exemple, (99) a mis en évidence un lien entre la sévérité d'une toxicité cutanée et la prise d'une immunothérapie antérieure à une thérapie ciblée. Six cas isolés d'éruptions cutanées sévères sous thérapie ciblée après une exposition antérieure à une immunothérapie ont été rapportés dans la littérature en particulier, deux cas de DRESS syndrome après l'introduction du vemurafenib et une exposition antérieure aux anti-PD1. (93) Et quatre cas d'éruption cutanée sévère sous vemurafenib après traitement par ipilimumab. (113)

A l'inverse, bien que des toxicités dermatologiques soient souvent associées au vemurafenib, une éruption cutanée de grade 3 a été signalée chez seulement 7 à 8 % des patients traités dans les essais de phase 2 et de phase 3 (ClinicalTrials.gov NCT00949702 et NCT01006980) (155)

On retrouve en deuxième position, les PT du SOC *Troubles généraux et du site d'administration*, avec 77,42% de fièvre, 25,81% des effets indésirables sont de la fièvre, 12,90% des frissons, 6,45% de la diminution d'appétit. La fièvre est un effet qui peut être relié à l'immunothérapie comme à la thérapie ciblée, mais on remarque que le pourcentage de cet effet est plus prononcé lorsqu'une immunothérapie était présente. Il serait alors intéressant de comparer la nature et la sévérité de cette fièvre. La fatigue peut être due aux troubles endocriniens induits par l'immunothérapie, mais comme cité précédemment, elle peut également être due au cancer. L'imputabilité de cet effet est douteuse.

On retrouve en troisième position, les troubles gastro-intestinaux, avec majoritairement des nausées (19,35%) et vomissements (16,12%). Ce SOC d'EI étaient moins fréquents pour les résultats avec les cas de littératures traités seulement avec la thérapie ciblée. Les effets indésirables gastro-intestinaux sévères ou d'issue fatale d'origine immunologiques ont un délai moyen d'apparition de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement, d'après l'étude clinique de phase 3 sur le mélanome non résecable ou métastatique avancé (étude MDX010-20). Ici le délai entre la fin de l'immunothérapie et le début de la thérapie n'était pas toujours connu, ce qui ne permet pas de connaître la moyenne d'apparition de ces EI.

Une immunothérapie antérieure peut inhiber, de façon plus ou moins longue (selon les $\frac{1}{2}$ vies des molécules) les voies de régulation du système immunitaire et ainsi favoriser l'activation des lymphocytes T, ce qui pourrait amener à une réaction d'hypersensibilité lors de l'introduction d'une thérapie ciblée. Cette réaction peut alors avoir été amplifiée de manière significative et rapide par le manque d'autorégulation du système immunitaire en raison de l'action prolongée de l'immunothérapie, provoquant un effet synergique toxique. (90) Ils seraient alors intéressants de comparer les classes d'effets indésirables communes aux deux populations et de comparer la gravité et la sévérité des différents EI.

3. Délai d'apparition d'EI sous immunothérapie et thérapie ciblée

En moyenne, l'étude a permis de définir que le délai d'apparition d'effets indésirables après la première prise d'un inhibiteur MEK et/ou BRAF (avec immunothérapie préalable) est d'environ 15 jours. Ces effets semblent être pour certains liés à l'immunothérapie. En effet, dans la plupart des cas analysés, nous n'avons pas la notion de temps d'arrêt entre

l'immunothérapie et la thérapie ciblée, ce qui ne permettait pas de calculer la période nécessaire entre l'arrêt de l'immunothérapie et le début de la thérapie ciblée.

A noter que généralement les effets secondaires aux inhibiteurs de points de contrôle surviennent quelques semaines à 3 mois après le début du traitement ; ces données se basent notamment sur la demi-vie des différentes immunothérapies : 15,4 jours pour ipilimumab, 25 jours pour nivolumab et 26 jours pour pembrolizumab.

En considérant que 5 demi-vies soient nécessaires pour que le traitement soit totalement éliminé (7 selon les sources). De ce fait, ipilimumab est éliminé au bout de 77 jours, nivolumab au bout de 125 jours et pembrolizumab 130 jours. Cela pourrait bien expliquer la nature et la sévérité différentes des effets indésirables des patients traités par immunothérapie puis par thérapie ciblée en comparaison avec ceux traités par thérapie ciblée seule.

Il serait donc intéressant d'avoir plus de données concernant les dates de traitement (de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée), afin de pouvoir calculer une période de wash-out entre l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Néanmoins il est nécessaire de prendre en compte l'état du patient lors du switch entre les 2 traitements, afin d'évaluer si le stade du mélanome permet de mettre en place une pause thérapeutique ou si la sévérité des EIs possibles ne sont pas un frein à l'instauration immédiate de la thérapie ciblée après l'immunothérapie.

4. Limites de la méthode de recherche

Les limites de notre étude sont principalement les données manquantes ou insuffisantes. En effet les données concernant l'immunothérapie n'étaient pas exhaustives ; le traitement par immunothérapie n'est pas toujours recherché et collecté dans les cas de pharmacovigilance issus de la littérature.

Une autre objection peut être soulevée quant à l'exhaustivité des cas recensés dans la littérature. En effet, tous les effets indésirables ne font pas l'objet d'un article de littérature. Les effets indésirables les plus rapportés dans la littérature sont souvent les plus marquants. Ce manque d'exhaustivité ne pouvait pas être corrigé par défaut d'accès à la base Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance européenne) afin de collecter tous les cas rapportés sur l'ensemble des inhibiteurs BRAF/MEK durant la période d'étude, et la base VigAccess ne

donnait pas accès aux détails des effets indésirables, pour avoir la notion d'immunothérapie antérieure. A noter que ces deux bases de pharmacovigilance (base européenne et base mondiale) possèdent leurs propres limites. Si beaucoup de pays comme la France et l'Allemagne possèdent un système de pharmacovigilance développé sur le territoire avec une culture de documentation complète des cas de pharmacovigilance, nombreux sont les pays qui rapportent aux autorités européennes et mondiales des cas très peu détaillés avec lesquels l'imputabilité du médicament ne peut être évaluée.

Aussi, plusieurs critères n'ont pas pu être accessibles, comme les dates de début et de fin de l'immunothérapie qui n'étaient pas toujours disponibles dans chaque cas et le critère de gravité ainsi que la période de *wash out* (objectif secondaire de l'étude) entre la dernière prise de l'immunothérapie et la date d'initiation de la thérapie ciblée sur cette longue période étaient difficiles à recenser. Le critère de gravité n'est pas toujours spécifié dans les données de littérature.

D'autre part, déterminer si la nature de l'effet et sa sévérité sont immuno-relées ou non est aussi tâche ardue. Certains effets, tel que le DRESS, peuvent être identifiés comme immuno-médiés mais une biopsie cutanée, à la recherche d'une origine médicamenteuse, est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic. Les troubles généraux tels que « fatigue » sont difficilement imputables. La fatigue peut être liée à la maladie sous-jacente, un traitement, ou une détresse émotionnelle surtout pour les stades avancés. Aussi, la sévérité des effets gastro-intestinaux n'a pas pu être étudié par manque de données suffisantes dans les deux populations notamment vomissement, nausée et colites.

9. CONCLUSION

Cette revue bibliographique a montré la part considérable des effets généraux et cutanés, avec ou sans immunothérapie préalable, dans l'ensemble des effets indésirables des thérapies ciblées indiquées dans le mélanome, ce qui correspond au profil de sécurité des inhibiteurs BRAF et MEK.

Cependant les effets cutanés observés dans la population sous une immunothérapie antérieure à une thérapie ciblée semblent être différents, de par leur nature ainsi que leur sévérité. Ces 2 critères ont tendance à être plus importants lorsque le patient a été traité par une immunothérapie

avant une thérapie ciblée par inhibiteurs MEK et/ou BRAF. Parmi les effets indésirables cutanés retrouvés, nous notons l'importance des toxidermies gravidiques qui surviennent dans les cas de patients traités par thérapie ciblée et immunothérapie. Bien que l'immunothérapie semble plus impliquée dans ce type d'atteinte, nous avons pu reporter un cas de NET chez un patient traité par l'association encorafénib/bénimétinib.(156) Bien que ce symptôme est difficile à prévenir, le taux de mortalité élevé qui y est associé peut parfois amener à repenser la balance bénéfice-risque d'un médicament. (157)

L'apparition des effets indésirables étant d'environ 15 jours après la première prise de la thérapie ciblée et les immunothérapies par anticorps anti-checkpoint immunitaire ont pour la plupart d'entre elles une demi-vie longue, de l'ordre de 3 semaines. Nous estimons que les effets indésirables survenus chez un patient traité en seconde ligne par une thérapie ciblée et en première ligne par une immunothérapie, peuvent être liés à l'immunothérapie, ou accentués par cette dernière.

Nous n'avons pas cherché dans ce travail à faire une étude comparée des profils de sécurité des différentes combinaisons de thérapies ciblées : dabrafénib/tramétinib, cobimétinib/vemurafenib et encorafénib/binimétinib. Etant donné la différence de nature, sévérité et fréquence des effets indésirables entre ces différentes combinaisons (30), une étude comparative entre ces 3 protocoles pris après immunothérapie ou non n'est pas dénuée de pertinence.

Afin d'éviter l'apparition tardive de certains effets, ou l'aggravation de certains effets sous inhibiteurs BRAF et/ou MEK, il serait intéressant d'avoir la notion de *wash-out*, pour voir si cette période a été respectée, ou s'il faut la réévaluer. Afin de confirmer ou d'avancer cette hypothèse, certains critères tels que la période de *wash out*, la nature et la sévérité des effets indésirables doivent être davantage investigués.

10. BIBLIOGRAPHIE

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, résultats préliminaires : synthèse. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.
2. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bull Cancer (Paris). juill 2019;106(7-8):617-34.
3. Biologie de la peau [Internet]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot162>
4. Roche melanome [Internet]. Disponible sur: [https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/melanome-cancer-peau.html#:~:text=Le%20m%C3%A9lanome%20est%20une%20tumeur,dans%2020%20%25%20des%20cas\)](https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/melanome-cancer-peau.html#:~:text=Le%20m%C3%A9lanome%20est%20une%20tumeur,dans%2020%20%25%20des%20cas)).
5. Melanome noir photo [Internet]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-seniors/les-m%C3%A9lanomes>
6. UV [Internet]. Disponible sur: <https://www.newpharma.fr/cnt/art/186/rayons-uv-uva-uvb-et-uvc-la-difference.html>
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. janv 2005;41(1):45-60.
8. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular Effects of the MEK Inhibitor, Trametinib: A Case Report, Literature Review, and Consideration of Mechanism. Cardiovasc Toxicol. oct 2017;17(4):487-93.
9. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. déc 2019;30(12):1884-901.
10. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer. 9 oct 1997;73(2):198-203.

11. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2010;19(6):1557-68.
12. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer.* 1 mars 2007;120(5):1116-22.
13. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl EJC Off J EORTC Eur Organ Res Treat Cancer Al.* sept 2013;11(2):81-91.
14. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* juin 2003;16(3):297-306.
15. Seykora J, Elder D. Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma. *Semin Oncol.* déc 1996;23(6):682-7.
16. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* juin 2004;113(7):1968-74.
17. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang Y-M, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer.* 15 févr 2009;124(4):937-44.
18. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol.* nov 2001;137(11):1493-6.
19. Davis EJ, Johnson DB, Sosman JA, Chandra S. Melanoma: What do all the mutations mean?: Mutations in Melanoma. *Cancer.* 1 sept 2018;124(17):3490-9.
20. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* juin 2015;161(7):1681-96.
21. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer.* févr 2020;126:159-77.
22. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 9 juill 2012;10:85.
23. Stade melanome [Internet]. Disponible sur: <http://melanomefrance.com/tous-sur-le-melanome/stades-de-melanome/>
24. HAS. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
25. Gupta A, Gomes F, Lorigan P. The role for chemotherapy in the modern management

of melanoma. *Melanoma Manag.* mai 2017;4(2):125-36.

26. Immunothérapie [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/fr/immunotherapie-anti-cancereuse>

27. Vesely MD, Chen L. Normalization Cancer Immunotherapy for Melanoma. *J Invest Dermatol.* févr 2020;S0022202X20301536.

28. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.

29. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2517-26.

30. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* oct 2017;28(10):2377-85.

31. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2006-17.

32. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* avr 2014;21(2):371-81.

33. Mode d'action [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>

34. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG, et al. Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma. *The Oncologist.* 12 févr 2020;theoncologist.2019-0674.

35. Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané: Des modèles rationalisés aux soins des patients. *médecine/sciences.* mai 2018;34(5):407-16.

36. Singh B, Salama A. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers.* 15 janv 2016;8(1):17.

37. Murali R, Menzies, Long G. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther.* déc 2012;391.

38. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315-27.

39. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al.

Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. mai 2019;4(3):e000491.

40. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. févr 2016;54:139-48.

41. Tan Y. A Case of Intracranial Hemorrhage Caused by Combined Dabrafenib and Trametinib Therapy for Metastatic Melanoma. *Am J Case Rep*. 2014;15:441-3.

42. Sandhu HS, Kolomeyer AM, Lau MK, Shields CL, Schuchter LM, Nichols CW, et al. ACUTE EXUDATIVE PARANEOPLASTIC POLYMORPHOUS VITELLIFORM MACULOPATHY DURING VEMURAFENIB AND PEMBROLIZUMAB TREATMENT FOR METASTATIC MELANOMA: Retin Cases Brief Rep. 2019;13(2):103-7.

43. Thomas CL, Mortimer PS, Larkin JM, Basu TN, Gore ME, Fearfield L. A mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor induced compound skin toxicity with oedema in metastatic malignant melanoma. *Clin Exp Dermatol*. avr 2016;41(3):267-71.

44. Yamamura K, Matsushita S, Aoki M, Kusumoto K. Acute intraventricular conduction disorder due to combination therapy with dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma: Case report. *J Dermatol*. mai 2018;45(5):e120-1.

45. Regnier-Rosencher E, Lazareth H, Gressier L, Avril MF, Thervet E, Dupin N. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br J Dermatol*. oct 2013;169(4):934-8.

46. Compter A, Boogerd W, van Thienen JV, Brandsma D. Acute polyneuropathy in a metastatic melanoma patient treated with vemurafenib and cobimetinib. *Neurol Clin Pract*. oct 2017;7(5):418-20.

47. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N, Fraisse T, Garrigue V, Gosselin M, et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: A case series of 8 patients: Vemurafenib Renal Toxicity. *Cancer*. 15 juill 2014;120(14):2158-63.

48. Agulló A, Hinds B, Santesteban R, Mitxelena JM, Yanguas I. Agminated melanocytic nevus status post dabrafenib therapy for metastatic melanoma. *Dermatol Online J*. 15 juill 2016;22(7).

49. Seremet T, Haccuria A, Lienard D, del Marmol V, Neyns B. Anaphylaxis-like reaction to anti-BRAF inhibitor dabrafenib confirmed by drug provocation test: *Melanoma Res*. févr 2019;29(1):95-8.

50. Niro A, Recchimurzo N, Sborgia A, Guida M, Alessio G. Bilateral Ischemic Retinal Vasculitis in Metastatic Cutaneous Melanoma Patient Treated with Dabrafenib and Trametinib: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 4 juill 2018;26(5):783-5.

51. Broski SM, Moran EK, Glazebrook KN, Nathan MA. BRAF Inhibitor-Induced Panniculitis: Appearance on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. mars 2016;41(3):e149-51.

52. Chaminade A, Conte H, Jouary T, Fauconneau A, Darrigade A-S, Beylot-Barry M, et al. BRAF inhibitors-induced panniculitis: a cutaneous side effect mimicking subcutaneous melanoma metastasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2015;29(2):392-3.
53. Boudewijns S, Gerritsen WR, Koornstra R sH T. Case series: indoor-photosensitivity caused by fluorescent lamps in patients treated with vemurafenib for metastatic melanoma. *BMC Cancer.* déc 2014;14(1):967.
54. Yang S-Y, Chen S-N. Central retinal vein occlusion associated with vemurafenib use in metastatic skin melanoma. *Kaohsiung J Med Sci.* sept 2018;34(9):535-6.
55. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol.* févr 2015;26(2):415-21.
56. Galliker NA, Murer C, Kamarashev J, Dummer R, Goldinger SM. Clinical observation of panniculitis in two patients with BRAF-mutated metastatic melanoma treated with a combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor. *Eur J Dermatol.* avr 2015;25(2):177-80.
57. Iafolla MA, Ramsay J, Wismer J, McWhirter E. Cobimetinib- and vemurafenib-induced granulomatous dermatitis and erythema induratum: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* janv 2019;7:2050313X1984735.
58. Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:1-6.
59. Shimada S, Fukushima S, Niimori D, Miyashita A, Setoyama H, Sasaki Y, et al. Dabrafenib and trametinib combination therapy safely performed in a patient with metastatic melanoma after severe liver toxicity due to vemurafenib. *J Dermatol.* juin 2018;45(6):e157-8.
60. Fonollosa A, Vargas-Kelsh JG, Garay-Aramburu G, Saiz A, Zabalza-Estevez I, Fernandez R. Dabrafenib for cutaneous melanoma infiltrating the vitreous: regression of metastasis and occurrence of uveitis as a secondary effect. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* déc 2017;7(1):17.
61. Lloyd-Lavery A, Hodgson T, Coupe N, Bond S, Shah K, Espinosa O, et al. Delayed oral toxicity from long-term vemurafenib therapy. *Br J Dermatol.* mai 2016;174(5):1159-60.
62. Munch M, Peuvrel L, Brocard A, Saint Jean M, Khammari A, Dreno B, et al. Early-Onset Vemurafenib-Induced DRESS Syndrome. *Dermatology.* 2016;232(1):126-8.
63. Bernhardt M, Orouji E, Larribere L, Gebhardt C, Utikal J. Efficacy of Vemurafenib in a Trametinib-Resistant Stage IV Melanoma Patient--Letter. *Clin Cancer Res.* 1 mai 2014;20(9):2498-9.
64. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, Frimat M, Lionet A, Hazzan M, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine*

(Baltimore). juin 2017;96(25):e7196.

65. Merten R, Hecht M, Haderlein M, Distel L, Fietkau R, Heinzerling L, et al. Increased skin and mucosal toxicity in the combination of vemurafenib with radiation therapy. *Strahlenther Onkol.* nov 2014;190(12):1169-72.

66. Dooley AJ, Gupta A, Bhattacharyya M, Middleton MR. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol.* nov 2014;6(6):262-6.

67. Woltsche N, Kruger MA, Weger M, Wolf IH, Seidel G. Intravitreal Steroid Treatment for Uveitis Associated with Dabrafenib and Trametinib for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 6 janv 2020;1-3.

68. Keating M, Dasanu CA. Late-onset robust curly hair growth in a patient with BRAF-mutated metastatic melanoma responding to dabrafenib. *J Oncol Pharm Pract.* juin 2017;23(4):309-12.

69. Orouji E, Ziegler B, Umansky V, Gebhardt C, Utikal J. Leukocyte Count Restoration Under Dabrafenib Treatment in a Melanoma Patient With Vemurafenib-Induced Leukopenia: Case Report. *Medicine (Baltimore).* déc 2014;93(28):e161.

70. Houriet C, Klass ND, Beltraminelli H, Borradori L, Oberholzer PA. Localized Epidermal Cysts as a Radiation Recall Phenomenon in a Melanoma Patient Treated with Radiotherapy and the BRAF Inhibitor Vemurafenib. *Case Rep Dermatol.* 6 sept 2014;6(3):213-7.

71. Sahadudheen K, Islam MdR, Iddawela M. Long Term Survival and Continued Complete Response of Vemurafenib in a Metastatic Melanoma Patient with BRAF V600K Mutation. *Case Rep Oncol Med.* 2016;2016:1-4.

72. Lee JM, Mehta UN, Dsouza LH, Guadagnolo BA, Sanders DL, Kim KB. Long-term stabilization of leptomeningeal disease with whole-brain radiation therapy in a patient with metastatic melanoma treated with vemurafenib: a case report. *Melanoma Res.* avr 2013;23(2):175-8.

73. Rocha Cabrera P, Quijada Fumero E, Losada Castillo MJ, Abreu Reyes JA, Lorenzo Morales J. MEK Retinopathy. *Clinical case reports. Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed.* janv 2018;93(1):42-6.

74. Falchook GS, Rady P, Hymes S, Nguyen HP, Tying SK, Prieto VG, et al. Merkel Cell Polyomavirus and HPV-17 Associated With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in a Patient With Melanoma Treated With the BRAF Inhibitor Dabrafenib. *JAMA Dermatol.* 1 mars 2013;149(3):322.

75. Reinhard R, Gebhardt C, Maurier N, Larribère L, Orouji A, Utikal J. Multiple epidermotropic melanoma metastases developing during BRAF and MEK inhibitor therapy. *JAAD Case Rep.* mars 2018;4(2):129-31.

76. Herms F, Franck N, Kramkimel N, Fichel F, Delaval L, Laurent-Roussel S, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two patients treated with *BRAF* inhibitors: a new cutaneous adverse event. *Br J Dermatol.* juin 2017;176(6):1645-8.
77. Green JS, Norris DA, Wisell J. Novel cutaneous effects of combination chemotherapy with BRAF and MEK inhibitors: a report of two cases. *Br J Dermatol.* juill 2013;169(1):172-6.
78. Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* déc 2017;17(1):146.
79. Niro A, Strippoli S, Alessio G, Sborgia L, Recchimurzo N, Guida M. Ocular Toxicity in Metastatic Melanoma Patients Treated With Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibitors: A Case Series. *Am J Ophthalmol.* nov 2015;160(5):959-967.e1.
80. Dooley AJ, Gupta A, Middleton MR. Ongoing Response in BRAF V600E-Mutant Melanoma After Cessation of Intermittent Vemurafenib Therapy: A Case Report. *Target Oncol.* août 2016;11(4):557-63.
81. Carr ES, Brown SC, Fiala KH. Painful nipple hyperkeratosis secondary to vemurafenib: CARR et al. *Dermatol Ther.* mai 2017;30(3):e12477.
82. Negulescu M, Deilhes F, Sibaud V, Tournier E, Lamant L, Boulinguez S, et al. Panniculitis Associated with MEK Inhibitor Therapy: An Uncommon Adverse Effect. *Case Rep Dermatol.* 21 mars 2017;9(1):80-5.
83. Gouveia E, Sousa M, Passos MJ, Moreira A. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with BRAF V600E-mutated metastatic malignant melanoma. *Case Rep.* 9 janv 2015;2015(jan09 2):bcr2014208645-bcr2014208645.
84. Kim HY, Duong JK, Gonzalez M, Long GV, Menzies AM, Rizos H, et al. Pharmacokinetic and cytokine profiles of melanoma patients with dabrafenib and trametinib-induced pyrexia. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2019;83(4):693-704.
85. Boukari F, Dugourd PM, Chassang M, Mondot L, Passeron T, Lacour J-P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to combination of vemurafenib and cobimetinib for metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* mars 2017;30(2):262-4.
86. Henning B, Stieger P, Kamarachev J, Dummer R, Goldinger SM. Pyogenic granuloma in patients treated with selective BRAF inhibitors: another manifestation of paradoxical pathway activation. *Melanoma Res.* juin 2016;26(3):304-7.
87. Liebner DA, Walston SA, Cavaliere R, Powers CJ, Sauvageau E, Lehman NL, et al. Radiation necrosis mimicking rapid intracranial progression of melanoma metastasis in two patients treated with vemurafenib. *Melanoma Res.* avr 2014;24(2):172-6.
88. Ejlsmark MW, Kristiansen C, Eriksen JG, Hansen O, Bastholt L. Recall radiation myelitis after stereotactic radiation and dabrafenib in metastatic melanoma. *Acta Oncol.* 2 janv 2017;56(1):109-10.

89. Giraud V, Longvert C, Houille-Crepin S, Danel C, Labrune S, Camus P, et al. Relapsing pneumonitis due to two distinct inhibitors of the MAPK/ERK pathway: report of a case. *BMC Cancer*. déc 2015;15(1):732.
90. Blackmon JT, Dhawan R, Terry NL, Conry RM. Response of BRAF inhibitor-associated squamous cell lung carcinoma to drug withdrawal: *Melanoma Res*. avr 2017;27(2):159-63.
91. de Haan J, van Thienen JV, Casaer M, Hannivoort RA, Van Calsteren K, van Tuyl M, et al. Severe Adverse Reaction to Vemurafenib in a Pregnant Woman with Metastatic Melanoma. *Case Rep Oncol*. 15 févr 2018;11(1):119-24.
92. Draganova D, Kerger J, Caspers L, Willermain F. Severe bilateral panuveitis during melanoma treatment by Dabrafenib and Trametinib. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. déc 2015;5(1):17.
93. Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, Likhari SS, Zwerner JP, Powers JG, et al. Severe Cutaneous and Neurologic Toxicity in Melanoma Patients during Vemurafenib Administration Following Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res*. 1 déc 2013;1(6):373-7.
94. Gravbrot N, Sundararajan S. Severe Drug-Induced Liver Injury from Combination Encorafenib/Binimetinib. *Case Rep Oncol Med*. 7 oct 2019;2019:1-4.
95. Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, Chen X, Narra KK, Akerley W, et al. Severe Liver and Skin Toxicity After Radiation and Vemurafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2013;31(17):e283-7.
96. Wolf SE, Meenken C, Moll AC, Haanen JB, van der Heijden MS. Severe pan-uveitis in a patient treated with vemurafenib for metastatic melanoma. *BMC Cancer*. déc 2013;13(1):561.
97. Peuvrel L, Ruellan A-L, Thillays F, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*. nov 2013;23(6):879-81.
98. Imafuku K, Yoshino K, Ishiwata K, Otake S, Tsuboi S, Ohara K, et al. Severe rash associated with vemurafenib administration following nivolumab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2016;30(10):e84-6.
99. Lamiaux M, Scalbert C, Lepesant P, Desmedt E, Templier C, Dziwniel V, et al. Severe skin toxicity with organ damage under the combination of targeted therapy following immunotherapy in metastatic melanoma: *Melanoma Res*. juill 2018;1.
100. Wu CJ. Shifting ecologies of malignant and nonmalignant cells following BRAF inhibition. *J Clin Invest*. 3 nov 2014;124(11):4681-3.
101. Seremet T, Lienard D, Suppa M, Trepant A-L, Rorive S, Woff E, et al. Successful (neo)adjuvant BRAF-targeted therapy in a patient with locally advanced BRAF V600E mutant melanoma: *Melanoma Res*. avr 2015;25(2):180-3.
102. Tahseen AI, Patel NB. Successful dabrafenib transition after vemurafenib-induced

toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic melanoma. *JAAD Case Rep.* oct 2018;4(9):930-3.

103. Bar-Sela G, Abu-Amna M, Hadad S, Haim N, Shahar E. Successful desensitization protocol for hypersensitivity reaction probably caused by dabrafenib in a patient with metastatic melanoma: Table 1. *Jpn J Clin Oncol.* sept 2015;45(9):881-3.

104. Rhee DY, Won KH, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Lee MW. Successful treatment of multiple vemurafenib-induced keratoacanthomas by topical application of imiquimod cream: Confirmation of clinical clearance by dermoscopy. *J Dermatol Treat.* 2 sept 2016;27(5):448-9.

105. Imafuku K, Yoshino K, Yamaguchi K, Tsuboi S, Ohara K, Hata H. Sudden Onset of Brain Metastasis despite the Use of Vemurafenib for Another Metastatic Lesion in Malignant Melanoma Patients. *Case Rep Oncol.* 4 avr 2017;10(1):290-5.

106. Scarfi F, Melotti B, Veronesi G, Ravaioli GM, Baraldi C, Lambertini M, et al. Sweet syndrome in metastatic melanoma during treatment with dabrafenib and trametinib. *Australas J Dermatol* [Internet]. août 2019 [cité 31 août 2020];60(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajd.13001>

107. Sinha R, Lecamwasam K, Purshouse K, Reed J, Middleton MR, Fearfield L. Toxic epidermal necrolysis in a patient receiving vemurafenib for treatment of metastatic malignant melanoma. *Br J Dermatol.* avr 2014;170(4):997-9.

108. Lafabregue E, Arnault J-P, Auquier M, Magois E, Chaby G, Lok C. Two cases of pneumonitis induced by targeted therapy: Melanoma Res. août 2019;29(4):441-3.

109. Schulze B, Meissner M, Wolter M, Rödel C, Weiss C. Unusual acute and delayed skin reactions during and after whole-brain radiotherapy in combination with the BRAF inhibitor vemurafenib: Two case reports. *Strahlenther Onkol.* févr 2014;190(2):229-32.

110. Cavalieri S. Unusual Skin Carcinomas Induced by BRAF Inhibitor for Metastatic Melanoma: A Case Report. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017 [cité 31 août 2020]; Disponible sur: http://jcdcr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=7&page=XD06&issn=0973-709x&id=10200

111. Guedj M, Quéant A, Funck-Brentano E, Kramkimel N, Lellouch J, Monnet D, et al. Uveitis in Patients With Late-Stage Cutaneous Melanoma Treated With Vemurafenib. *JAMA Ophthalmol.* 1 déc 2014;132(12):1421.

112. Silva G de B, Mendes AP, Macedo MP de, Pinto CAL, Gibbons IL, Duprat Neto JP. Vemurafenib and cutaneous adverse events - report of five cases. *An Bras Dermatol.* juin 2015;90(3 suppl 1):242-6.

113. Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib Sensitivity Skin Reaction after Ipilimumab. *N Engl J Med.* mars 2012;366(9):866-8.

114. Weng Y-C, Chiu C-S, Lin T-H, Shen J-L, Yang C-S, Chen J-B. Vemurafenib-associated neutrophilic panniculitis in a patient with metastatic amelanotic melanoma presenting as cancer of unknown primary origin. *Dermatol Sin.* juin 2016;34(2):88-91.

115. Mangold AR, Bryce A, Sekulic A. Vemurafenib-associated gingival hyperplasia in patient with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* nov 2014;71(5):e205-6.
116. van den Brom RRH, Mäkelburg ABU, Schröder CP, de Vries EGE, Hospers GAP. Vemurafenib-Induced Disseminated Intravascular Coagulation in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 20 déc 2015;33(36):e133-4.
117. Lescoat A, Droicourt C, Stock N, Le Gall F, Dupuy A. Vemurafenib-Induced Eccrine Squamous Syringometaplasia. *Dermatology.* 2013;226(4):362-4.
118. Bilgiç Ö. Vemurafenib-induced pityriasis amiantacea: a case report. *Cutan Ocul Toxicol.* 1 oct 2016;35(4):329-31.
119. Conen K, Mosna-Firlejczyk K, Rochlitz C, Wicki A, Itin P, Arnold AW, et al. Vemurafenib-Induced Radiation Recall Dermatitis: Case Report and Review of the Literature. *Dermatology.* 2015;230(1):1-4.
120. Spengler EK, Kleiner DE, Fontana RJ. Vemurafenib-induced granulomatous hepatitis. *Hepatology.* févr 2017;65(2):745-8.
121. Fusumae T, Kamiya K, Maekawa T, Komine M, Murata S, Inoda S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis induced by vemurafenib for metastatic cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol.* juin 2018;45(6):e159-60.
122. Grey A, Cooper A, McNeil C, O'Toole S, Thompson J, Grimison P. Progression of *KRAS* mutant pancreatic adenocarcinoma during vemurafenib treatment in a patient with metastatic melanoma: Brief Communications. *Intern Med J.* juin 2014;44(6):597-600.
123. Chen FW, Tseng D, Reddy S, Daud AI, Swetter SM. Involution of Eruptive Melanocytic Nevi on Combination BRAF and MEK Inhibitor Therapy. *JAMA Dermatol.* 1 nov 2014;150(11):1209.
124. Alloo A. Photodynamic Therapy for Multiple Eruptive Keratoacanthomas Associated With Vemurafenib Treatment for Metastatic Melanoma. *Arch Dermatol.* 1 mars 2012;148(3):363.
125. Gerami P, Sorrell J, Martini M. Dermatoscopic evolution of dysplastic nevi showing high-grade dysplasia in a metastatic melanoma patient on vemurafenib. *J Am Acad Dermatol.* déc 2012;67(6):e275-6.
126. Castellani E, Covarelli P, Boselli C, Ciocchi R, Rulli A, Barberini F, et al. Spontaneous splenic rupture in patient with metastatic melanoma treated with vemurafenib. *World J Surg Oncol.* 2012;10(1):155.
127. Trappe R, Budde U, Zimmermann H. Haemorrhage due to proteolysis of FXIII and hyperfibrinolysis under vemurafenib treatment of metastatic melanoma. *Thromb Haemost.* 2012;108(10):798-800.
128. Gupta M, Huang V, Linette G, Cornelius L. Unusual Complication of Vemurafenib

Treatment of Metastatic Melanoma: Exacerbation of Acantholytic Dyskeratosis Complicated by Kaposi Varicelliform Eruption. *Arch Dermatol.* 1 août 2012;148(8):966.

129. LaPresto L, Cranmer L, Morrison L, Erickson CP, Curiel-Lewandrowski C. A novel therapeutic combination approach for treating multiple vemurafenib-induced keratoacanthomas: systemic acitretin and intralesional fluorouracil. *JAMA Dermatol.* mars 2013;149(3):279-81.

130. Gey A, Jouary T, Mateus C, Robert C, Perro G, Milpied B. Vemurafenib-associated bullous DRESS syndrome: A very severe cutaneous reaction. *J Clin Oncol.* 20 mai 2013;31(15_suppl):e20041-e20041.

131. Wantz M, Spanoudi-Kitrimi I, Lasek A, Lebas D, Quinchon J-F, Modiano P. Nécrolyse épidermique toxique au vemurafenib. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2014;141(3):215-8.

132. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N, Fraisse T, Garrigue V, Gosselin M, et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: A case series of 8 patients: Vemurafenib Renal Toxicity. *Cancer.* 15 juill 2014;120(14):2158-63.

133. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Turlaki A, Brambilla L, Berti E. PD -L1 expression in tumour microenvironment supports the rationale for immune checkpoint blockade in classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet].* juill 2019 [cité 31 août 2020];33(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15543>

134. Nguyen ED, Xue YK, Danesh M, Ameri A, Weng CQ, Klebanov N, et al. A Case of Nivolumab-Induced Cutaneous Toxicity with Multiple Morphologies. *Dermatopathology.* 31 janv 2020;255-9.

135. Brue A, Benzaquen M, Bonnet N, Koeppl MC, Default A, Delaporte E, et al. Desensitization protocol for angio-oedema induced by encorafenib in a patient with metastatic melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet].* juill 2019 [cité 31 août 2020];33(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15544>

136. Sandhu HS, Kolomeyer AM, Lau MK, Shields CL, Schuchter LM, Nichols CW, et al. ACUTE EXUDATIVE PARANEOPLASTIC POLYMORPHOUS VITELLIFORM MACULOPATHY DURING VEMURAFENIB AND PEMBROLIZUMAB TREATMENT FOR METASTATIC MELANOMA: Retin Cases Brief Rep. 2019;13(2):103-7.

137. Tseng D, Mason XL, Neilan TG, Sullivan RJ. Cardiogenic Shock and Respiratory Failure in a Patient With Metastatic Melanoma Receiving Trametinib Therapy. *The Oncologist.* sept 2016;21(9):1136-7.

138. Leal L, Agut-Busquet E, Romani J, Sabat M, Yebenes M, Saez A, et al. Cutaneous granulomatous panniculitis and sarcoidal granulomatous papular eruption in a patient with metastatic melanoma treated with a BRAF inhibitor. *J Dermatol.* juin 2016;43(6):715-6.

139. Dimitriou F, Matter AV, Mangana J, Urosevic-Maiwald M, Micaletto S, Braun RP, et al. Cytokine Release Syndrome During Sequential Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors and Kinase Inhibitors for Metastatic Melanoma: *J Immunother.* janv

2019;42(1):29-32.

140. Kleemann J, Hrgovic I, Hempel K, Kaufmann R, Meissner M. Dropped-head syndrome in a patient under treatment with the MEK inhibitor trametinib for NRAS-mutated metastatic melanoma. *Clin Exp Dermatol.* mars 2018;43(2):195-6.

141. Stefanou M, Gepfner-Tuma I, Brendle C, Kowarik M, Meiwes A, Eigentler T, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a melanoma patient with dabrafenib and trametinib treatment following immunotherapy. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* févr 2020;18(2):136-9.

142. Amagai R, Fujimura T, Kambayashi Y, Sato Y, Tanita K, Ohuchi K, et al. Severe pyrexia from nivolumab-resistant advanced melanoma after successful combined therapy with encorafenib plus binimetinib. *J Dermatol.* juin 2020;47(6):654-7.

143. Kim KB, Semrad T, Schrock AB, Ali SM, Ross JS, Singer M, et al. Significant Clinical Response to a MEK Inhibitor Therapy in a Patient With Metastatic Melanoma Harboring an *RAF1* Fusion. *JCO Precis Oncol.* nov 2018;(2):1-6.

144. Korman AM, Nisar MS, Somach SC. Subclinical granulomas in benign skin lesions heralding the onset of BRAF and MEK inhibitor-associated granulomatous dermatitis in a patient with metastatic melanoma. *JAAD Case Rep.* août 2018;4(7):722-4.

145. Muto Y, Ng W, Namikawa K, Takahashi A, Tsutsumida A, Nishida M, et al. Success of rechallenging dabrafenib and trametinib combination therapy after trametinib-induced rhabdomyolysis: a case report. *Melanoma Res.* avr 2018;28(2):151-4.

146. Grogan N, Swami U, Bossler AD, Zakharia Y, Milhem M. Toxicities with targeted therapies after immunotherapy in metastatic melanoma: *Melanoma Res.* déc 2018;28(6):600-4.

147. Laino A, Shepherd B, Atkinson V, Fu H, Soyer HP, Schaidt H. Tumoral melanosis associated with combined BRAF/MEK inhibition (dabrafenib/trametinib) in metastatic melanoma. *JAAD Case Rep.* oct 2018;4(9):921-3.

148. Tsuboi S, Yoshino K, Yamaguchi K, Imafuku K, Ohara K. Two cases of successful treatment for severe skin rash induced by vemurafenib following nivolumab therapy without cessation of vemurafenib. *J Dermatol.* mai 2017;44(5):607-8.

149. Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib Sensitivity Skin Reaction after Ipilimumab. *N Engl J Med.* mars 2012;366(9):866-8.

150. Hassel JC, Lee SB, Meiss F, Meier F, Dimitrakopoulou-Strauss A, Jäger D, et al. Vemurafenib and ipilimumab: A promising combination? Results of a case series. *OncoImmunology.* 2 avr 2016;5(4):e1101207.

151. Clay TD, Bowyer SE. Dabrafenib and trametinib treatment-associated fevers in metastatic melanoma causing extreme elevation in procalcitonin in the absence of infection: *Anticancer Drugs.* mai 2018;1.

152. Maeda T, Yoshino K, Yamashita C, Nagai K, Oaku S, Kato M, et al. Dynamics of neutrophil and C-reactive protein reflect the clinical course of pyrexia during combination therapy with dabrafenib and trametinib. *J Dermatol.* août 2019;46(8):716-9.
153. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol.* sept 2014;3(3):29.
154. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, Ariyan C, Katz J, Kitano S, et al. Paradoxical Activation of T Cells via Augmented ERK Signaling Mediated by a RAF Inhibitor. *Cancer Immunol Res.* 1 janv 2014;2(1):70-9.
155. Patel H, Yacoub N, Mishra R, White A, Long Y, Alanazi S, et al. Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers.* 19 févr 2020;12(2).
156. Lang N, Schinaia CG, Wolfspurger F, Schaller M, Forchhammer S, Garbe C, et al. Toxic epidermal necrolysis in a melanoma patient under targeted therapy with encorafenib and binimetinib. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* oct 2020;18(10):1159-61.
157. Schiestel T. Fatal case of toxic epidermal necrolysis induced by ciprofl oxacin in a child. *Our Dermatol Online.* 31 janv 2021;12(Supp 1):26-9.
158. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeney LA, Rampen FH, Ruiter DJ, Verbeek AL. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect.* août 1993;101(3):252-5.
159. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* avr 2018;52(4):1071-80.
160. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochem Photobiol.* oct 2011;87(5):978-87.

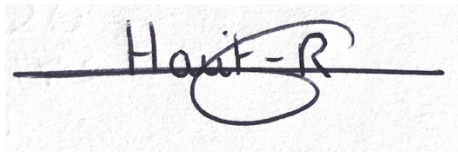
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mme REKLAOUI-HARIT Fatima

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
(Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21303883

46

N° Étudiant :

N° Thèse :

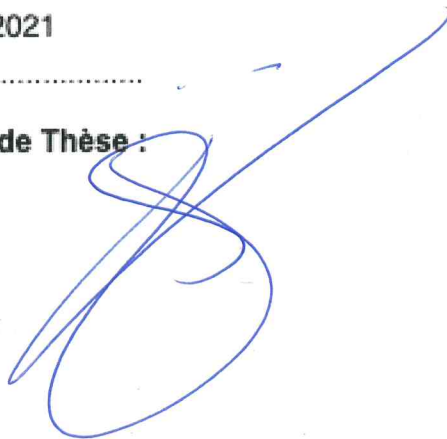
Nom et Prénom : REKLAOUI-HARIT Fatima

Sujet : Etude bibliographique des événements indésirables chez les patients traités par une
thérapie ciblée vs ceux traités par une immunothérapie préalable à une thérapie ciblée
dans le mélanome métastatique

18 juin 2021

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



REKLAOUI-HARIT FATIMA
N° 46

TITRE DE LA THÈSE

Étude bibliographique des événements indésirables chez les patients traités par une thérapie ciblée vs ceux traités par immunothérapie préalable à une thérapie ciblée dans le mélanome métastatique

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le profil de sécurité des patients traités dans le cadre de mélanome métastatique, par inhibiteurs BRAF et/ou MEK semblent être différent de ceux traités préalablement par immunothérapie (anticorps anti-checkpoint). Des effets indésirables liés à l'immunothérapie pourraient apparaître des semaines voire des mois après l'arrêt de cette immunothérapie.

Objectif : Déterminer les événements indésirables survenus et leurs natures à la suite d'une immunothérapie suivie d'une thérapie ciblée par des inhibiteurs BRAF et/ou MEK en comparaison avec ceux survenus lors d'une thérapie ciblée seule.

Méthode : Des recherches ont été réalisées dans les bases de données électroniques EMBASE et MEDLINE sur une période comprise entre le 17 février 2012 (date de l'autorisation de mise sur le marché de la première thérapie ciblée indiquée dans le mélanome métastatique muté BRAF: Vémurafénib) et le 29 février 2020. Nous avons inclus tous les patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF ayant eu au moins une thérapie ciblée par inhibiteurs BRAF et/ou MEK et ayant eu au moins un effet indésirable.

Résultats : Entre le 17 février 2012 et le 29 février 2020, 160 articles de littérature avec BRAF et/ou MEK inhibiteur et 54 articles traités par immunothérapie puis par thérapie ciblée ont été identifiés. Les effets d'ordre généraux (fatigue, fièvre), cutanées, gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) et oculaires (uvéites, troubles de la vision) sont les plus fréquents sous MEK/BRAF inhibiteurs. Les effets cutanés, notamment les plus sévères (syndrome de DRESS) sont plus rapportés lorsque le patient a eu une immunothérapie préalable.

Conclusion : Les effets cutanés observés dans la population sous une immunothérapie antérieure à une thérapie ciblée semblent être différents, de par leur nature ainsi que de leur sévérité. Ces 2 critères ont tendance à être plus importants lorsque le patient est traité par immunothérapie avant une thérapie ciblée par des inhibiteurs MEK et/ou BRAF. Les immunothérapies par anticorps anti-checkpoint immunitaire ont pour la plupart d'entre elles une demi-vie longue, de l'ordre de 3 semaines. Nous estimons que les effets indésirables survenus chez un patient traité en seconde ligne par une thérapie ciblée et en première ligne par une immunothérapie, peuvent être liés à l'immunothérapie, ou accentués par cette dernière.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

BRAF et MEK inhibiteurs, immunothérapie, profil de sécurité

JURY

Président :

Madame le Professeur DIMIER-POISSON Isabelle, **Enseignant-chercheur**, Responsable de l'équipe "Biomédicaments antiparasitaires", Université de Tours

Membres :

Docteur SCHIESTEL Thomas, Docteur en pharmacie en pharmacovigilance (directeur de thèse), Chargé de vigilances chez Pierre Fabre Group, Paris

Docteur SIMONEAU Vincent, Docteur en Pharmacie en officine retraité, Amboise

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :

18 JUIN 2021 – Faculté de pharmacie Philippe Maupas