



**HAL**  
open science

# Étude de la toxicité de l'association BRAF et MEK inhibiteurs instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 dans le mélanome métastatique

Gladys Guichard

## ► To cite this version:

Gladys Guichard. Étude de la toxicité de l'association BRAF et MEK inhibiteurs instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 dans le mélanome métastatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01877984

**HAL Id: dumas-01877984**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01877984>**

Submitted on 20 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté  
de Médecine  
Aix-Marseille Université

**Etude de la toxicité de l'association BRAF et MEK inhibiteurs  
instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type  
anti-PD1 dans le mélanome métastatique**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 13 Octobre 2017**

**Par Madame Gladys GUICHARD**

**Née le 4 décembre 1989 à Venissieux (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GROB Jean-Jacques**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline**

**Assesseur**

**Madame le Docteur MONESTIER-GASMI Sandrine**

**Directeur**





Faculté  
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Etude de la toxicité de l'association BRAF et MEK inhibiteurs  
instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type  
anti-PD1 dans le mélanome métastatique**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 13 Octobre 2017**

**Par Madame Gladys GUICHARD**

**Née le 4 décembre 1989 à Venissieux (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GROB Jean-Jacques**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline**

**Assesseur**

**Madame le Docteur MONESTIER-GASMI Sandrine**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
MM POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-  
Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les  
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les  
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)



T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les  
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les  
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les  
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les  
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les  
Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les  
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les  
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les  
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les  
Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

**PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS  
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES  
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana



**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
ENJALBERT Alain (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11****BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301****CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202****BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre  
LEPIDI Hubert (PU-PH)  
ACHARD Vincent (MCU-PH)  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre  
GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)  
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
LAUGIER René (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)  
NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH)  
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
FRERE Corinne (MCU-PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)  
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité  
  
 EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre  
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)  
  
 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

**NEPHROLOGIE 5203**

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)  
  
 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

<b>ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>	<b>NEUROLOGIE 4901</b>
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité  REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)  ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)  BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
<b>PEDIATRIE 5401</b>	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  ANDRE Nicolas (MCU-PH)	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)  
BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

*À mon jury de thèse,*

À Monsieur le Professeur Jean-Jacques GROB,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je garderai longtemps en mémoire les consultations à vos côtés, enrichissantes autant sur le plan médical qu'humain. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée durant mes semestres d'interne dans votre service. Recevez à travers ce travail ma plus profonde gratitude et mon respect le plus sincère.

À Madame le Professeur Caroline GAUDY,

Il me semble qu'il s'agit de la première thèse de médecine dont tu honores la présence en tant que Professeur et j'en suis honorée. Merci pour tes conseils et tes remarques toujours pertinentes, qui m'ont permis d'avancer dans ce travail ainsi que pour ta précision et ta rigueur. Plus généralement, merci pour ta disponibilité et ton écoute au quotidien au sein du service, qui me sont précieuses.

À Monsieur le Professeur Sébastien SALAS,

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de siéger dans mon jury et je vous en remercie. Merci également pour les conseils avisés que vous m'avez apportés au cours de mon semestre dans votre service. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma grande gratitude.

À Madame le Docteur Sandrine MONESTIER,

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apportés tout au long de ce travail. Plus encore, merci pour la formation que tu m'apportes chaque jour dans le service. Ta passion de la dermatologie se ressent à travers ta pédagogie quotidienne.



*À mes Maîtres dans les hôpitaux,*

À Madame le Professeur RICHARD,

Je vous suis très reconnaissante pour votre grande disponibilité au sein du service. Je garderai en mémoire l'incroyable qualité de votre enseignement. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

À Monsieur le Professeur BERBIS,

Je vous remercie de m'avoir enseigné la sémiologie de l'étude des maladies de système en dermatologie et la finesse de l'examen dermatologique au cours de mon semestre passé dans votre service. Recevez mon respect le plus sincère et ma profonde gratitude.

À Madame le Professeur DUFFAUD,

Un grand merci pour votre disponibilité durant mon semestre passé dans votre service.

*À ceux qui m'ont aidée pour la réalisation de cette thèse,*

À Monsieur Anderson Loundou,

Merci pour votre collaboration et votre disponibilité. Vous avez su me guider dans ce monde inconnu que sont les statistiques et je vous en remercie.

Au Docteur Nausicaa Malissen,

Merci pour ta disponibilité et tous tes conseils.

Au Docteur Quentin Magis et à Sébastien pour l'aide que vous m'avez apportée pour la réalisation technique de ce travail.

À Marie, ma co-interne en or, merci pour ton soutien.

À tous les Professeurs, médecins, attachés de recherche clinique, secrétaires à travers la France entière, qui ont pris de leur temps pour m'aider à réaliser ce travail.

*À tous les médecins qui m'ont guidée durant mon internat,*

Au Docteur Sylvie Hesse

Au Docteur Stéphanie Mallet

Au Docteur Sandrine Monestier

Au Docteur Marie-Christine Koeppel

Au Docteur Anne-Marie Collet-Villette

Au Docteur Renaud Laurans

Au Docteur Jean-Laurent Deville

Au Docteur Adriana Nicoara

*À mes chefs de clinique,*

Au Docteur Yasmine Beaussault

Au Docteur Emilie Marmottant

Au Docteur Caroline Horreau

Au Docteur Cécilia Huynh

Au Docteur Laure Baudoux

Au Docteur Nausicaa Malissen

Au Docteur Safia Abed,

Au Docteur Nicolas Macagno

Au Docteur Laura Troin

Au Docteur Quentin Magis

*À tous mes co-internes futurs dermatologues : Laurène, Maxime G, Paola et Alexis pour le semestre passé ensemble, Claire, Marie et Antoine pour m'avoir soutenue au quotidien pendant l'écriture de ce travail et tous les autres.*

*Au personnel médical du service de dermatologie de la Timone,  
Vous me supportez depuis maintenant 3 semestres... Merci pour votre gentillesse à tous.*

*À mes proches,*

*À ma famille,*

*A mes parents. Merci pour votre soutien et votre présence indispensable dans toutes les étapes, parfois difficiles, qu'auront imposé ces longues études.*

*A Suzie et à Octave.*

*A mon grand-père, Pampam. Merci de prendre soins de ta grande famille comme tu le fais, pour ta présence et ton soutien.*

*A Dominique, pour ta présence dans toutes les étapes marquantes de ma vie.*

*À mes amis lyonnais d'externat. Je suis si fière de nous. La preuve que tout est possible en se serrant les coudes.*

*À Laura SP, pour tous ces bons moments partagés lors de nos retrouvailles aux quatre coins de la France ; Laura B, pour ton rire inimitable, Gaspard, Clément, Nicolas, Guillaume, Louis et tous les autres.*

*À Nadia et Jean-Guillaume, présents avant même que l'aventure ne débute.*

*À Maxime, 12 ans d'amitié et pas une ride...*

*À Laura K. Que de chemin parcouru ensemble... ! La préparation de l'internat, pendant laquelle tu m'as tant soutenue, notre migration commune à Marseille, nos colocations, nos voyages... et quand je pense à tout ce qu'il reste à venir... ! Je sais que tu seras toujours là pour moi, un merci ne sera jamais suffisant.*

*À Clémentine. Dire qu'il aura fallu attendre d'être à Marseille pour te rencontrer ! Merci pour ton soutien psychologique plus que déterminant dans la réalisation de ce travail... et pour ton amitié, tout simplement.*

*À mes amis marseillais. Vous avez su m'accueillir dès les premiers jours de mon arrivée et depuis je ne vous ai plus quittés !*

*À Marie, pour ta gentillesse sans égal ; Axelle pour ton brin de folie qui égaye mes journées ; Mathilde, pour ces parties de tennis endiablées ; Claire pour tes petits chants mélodieux, Manon MP, pour tes conseils modes ; Clémence, Julie, Audrey, Zou, Natacha, Sébastien, JB, Aurélien, Axel...*

*Et pour finir, le plus important*

*À Mathieu. Merci pour ta patience et ton éternel soutien au quotidien. À notre beau voyage à venir et tous les beaux moments qui nous attendent.*

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<b>1) MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>5</b>
a. Population .....	5
b. Recueil de données .....	5
c. Analyse statistique.....	6
<b>2) RESULTATS .....</b>	<b>7</b>
a. Caractéristiques de la population .....	7
b. Evènements indésirables sévères .....	10
c. Atteintes multi-systémiques ou inhabituellement sévères .....	16
d. Conséquences du switch .....	18
<b>3) DISCUSSION .....</b>	<b>19</b>
<b>4) CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>26</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>30</b>
a. Questionnaire de recueil des données.....	30

## INTRODUCTION

Depuis l'année 2011, deux avancées majeures dans le traitement du mélanome métastatique ont rendu obsolète les chimiothérapies, révolutionnant la prise en charge et le pronostic des patients.

La première révolution, l'immunothérapie (IT), ou inhibiteurs de « check-points », a permis de freiner certains blocages physiologiques de la réponse immunitaire, stimulant ainsi l'immunité anti-tumorale du patient. Initialement, grâce à l'Ipilimumab (anti-CTLA4) avec un taux de réponse de l'ordre de 10-15% (1,2), qui agit indirectement au niveau ganglionnaire entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T (phase d'initiation). Puis, les anti-PD1 se sont rapidement imposés (Nivolumab et Pembrolizumab notamment), anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine programmed-death protein (PD-1) agissant directement entre le lymphocyte T et la cellule tumorale (phase effectrice) avec un taux de réponse de 30 à 40% (3–5). La supériorité des anti-PD1 par rapport à l'Ipilimumab a clairement été démontrée dans plusieurs études que ce soit pour le Pembrolizumab (6) ou le Nivolumab (7).

L'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD1 s'est révélée être encore plus efficace que leur utilisation en monothérapie ; un essai de phase III retrouve un taux de réponse de 61% pour la combinaison contre 52% pour le Nivolumab seul et 16% pour l'Ipilimumab seul chez des patients naïfs de traitement (7).

Depuis Octobre 2016, la « combinaison » Ipilimumab + Nivolumab dispose d'une AMM aux Etats-Unis, et a obtenu en France un avis favorable de la commission de transparence en Juillet 2017, en première ligne chez les patients BRAF non mutés.

En parallèle sont apparues les thérapies ciblées (TC) BRAF/MEK inhibiteurs (inh), capables d'inhiber sélectivement la croissance des cellules de mélanome porteuses d'une mutation oncogénique activatrice du gène BRAF (environ 45-50% des mélanomes, dont 80% de mutation V600E), décrite pour la première fois dans le mélanome en 2002 (8).

Cette mutation entraîne une activation du gène BRAF qui code pour une sérine-thréonine-kinase au sein de la voie des MAP Kinases, entraînant une cascade de signalisation aboutissant

à l'activation des MAPK ERK ½ qui contrôlent les processus de migration, de survie et de prolifération cellulaire.

Initialement prescrits en monothérapie, les BRAF inh ont rapidement été associés à un anti-MEK, protéine située en aval dans la voie des MAPK, pour augmenter l'efficacité et la durabilité de la réponse, permettant d'obtenir un taux de réponse globale entre 64% et 70% (9–12), malheureusement limité dans le temps avec une résistance apparaissant après un délai médian d'environ 12 mois de traitement. Les résultats sont similaires, quelles que soient les molécules disposant d'une AMM : Dabrafenib (anti-BRAF) et Trametinib (anti-MEK) ou Vémurafenib (anti-BRAF) et Cobimetinib (anti-MEK).

En l'absence de comparaison directe, les places respectives des anti-PD1 et des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique chez les patients présentant une mutation du gène BRAF ne sont pas établies. Le schéma recommandé jusqu'à récemment en France était d'utiliser en première ligne une association de TC puis un anti-PD1 en deuxième ligne en cas de progression (par acquisition de résistances aux BRAF et MEK inhibiteurs).

Aujourd'hui, du fait des changements de pratique dans le mélanome métastatique, plusieurs situations cliniques peuvent aboutir à la prescription séquentielle d'anti-PD1 puis de TC chez les patients BRAF-mutés.

La première situation, que l'on peut appeler « de retraitement », concerne les patients qui après avoir reçu un traitement par TC en première ligne, ont ensuite été traités par immunothérapie en raison d'une progression ou d'une toxicité sévère de la TC) et chez qui l'on décide de tenter à nouveau un traitement par TC (séquence TC → anti-PD1 → TC).

La seconde situation correspond aux patients BRAF-mutés ayant reçu une immunothérapie en 1ère ligne (souvent dans le cadre d'essais thérapeutiques) et qui reçoivent ensuite une TC lors de la progression. Cette situation, encore rare, risque de devenir plus fréquente puisqu'il est maintenant possible de prescrire les anti-PD1 en première ligne également chez les patients BRAF-mutés.

Les profils de tolérance de ces deux grandes classes thérapeutiques sont différents et liés à leur mécanisme d'action anti-tumoral. Les effets secondaires des anti-PD1, en lien avec leur effet de stimulation de l'immunité, sont de type « immuns » : les principaux sont les rashes

cutanés, les dysthyroïdies, les colites, les hépatites et les pneumopathies (13,14). Le taux d'EI immuns grade 3-4 sous anti-PD1 varie entre 5 et 10% (5,7).

Les effets secondaires des thérapies ciblées BRAF et MEK inhibiteurs sont multiples, en lien avec l'inhibition de la voie des MAP Kinases.

Les essais de phase III des associations de BRAF et MEK inh rapportent des taux d'évènements indésirables (EI) tous grades de 98% avec un taux d'EI grade  $\geq 3$  de 56,9% pour l'association Dabrafenib + Trametinib et de 71,3% pour l'association Vémurafenib + Cobimetinib (9–12, 15-16).

Les toxicités diffèrent entre les deux associations : surtout de la fièvre, des frissons, des diarrhées et des nausées pour l'association Dabrafenib et Trametinib (DT) et surtout des rashes cutanés, des réactions de photosensibilité, des cytolyses hépatiques et des diarrhées pour l'association Vemurafenib + Cobimetinib (VC).

Si la toxicité des TC en première ligne est bien connue, celle après anti-PD1 n'a jamais été étudiée dans les essais.

L'observation de plusieurs cas de toxicité inhabituellement sévère lors de la séquence thérapeutique anti-PD1 → TC au sein de notre centre et de plusieurs autres centres français appartenant au Groupe de Cancérologie Cutanée nous a conduit à interroger une éventuelle sur-toxicité liée à cette séquence spécifique de traitement.

L'objectif principal de cette étude rétrospective multicentrique menée de Juillet 2014 à Mai 2017 dans 11 centres appartenant au Groupe de Cancérologie Cutanée (GCC) était d'étudier l'incidence et le type d'évènements indésirables sévères (grade  $\geq 3$ ) chez les patients traités par une association de BRAF et MEK inhibiteurs dans les suites immédiates d'un traitement par anti-PD1.

## 1) MATERIEL ET METHODES

### *a. Population*

Étaient inclus tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Mélanome métastatique stade IIIC non résecable ou IV
- Patients BRAF-mutés
- Traitement par BRAF et MEK inh prescrit dans les 2 mois suivant l'arrêt d'un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab). Le moment du passage entre les deux classes thérapeutiques sera par convention appelé « switch »

### *b. Recueil de données*

Les données cliniques étaient recueillies entre Mars et Juin 2017 à partir des dossiers médicaux informatisés ou papiers des centres participants à l'aide d'un questionnaire standardisé (annexe).

Les effets secondaires liés à la TC étaient gradés en accord avec le CTCAE 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) et tous les grades 3, 4 et 5 (décès) étaient recensés.

La durée sans traitement entre l'IT et la TC était calculée à partir du jour de la dernière cure de l'anti-PD1 et le premier jour de prise de la TC.

Les variables suivantes étaient également recueillies :

- Caractéristiques initiales du mélanome : stade, type de mutation BRAF, sites métastatiques
- Antécédents de maladie auto-immune
- Données en lien avec le traitement par anti-PD1 : molécule administrée, durée du traitement, ECOG et LDH en fin de traitement.



- Causes du passage des TC aux anti-PD1 : progression métastatique ou survenue d'un effet secondaire
- Données en lien avec le traitement par TC : molécules administrées, durée du traitement
- Exposition antérieure à une TC par BRAF/MEK inh et survenue antérieure d'évènement indésirable sévère
- Conséquences de l'EI grade  $\geq 3$  en distinguant 3 sous-groupes : reprise de la même TC à pleine dose, reprise de la même TC à plus faible dose, arrêt de la TC/changement de classe thérapeutique

*c. Analyse statistique*

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (Inc., IL., USA). Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes +/- écart type, ou sous forme de médiane avec l'étendue (minimum, maximum). Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. La comparaison des pourcentages était évaluée à l'aide du test du chi deux de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. La comparaison des moyennes entre deux groupes était évaluée à l'aide du test de Student ou le test de Mann Whitney si la distribution des variables quantitatives n'était pas normale. Pour tous les tests, la signification statistique est fixée à  $p < 0,05$ .

## 2) RESULTATS

### *a. Caractéristiques de la population*

Soixante et un patients, dont les caractéristiques détaillées sont présentes dans le tableau 1, répondaient aux critères d'inclusion de notre étude. L'âge médian des patients était de 59 ans. 39,3% étaient des femmes et 60,7% des hommes. 93,9% (46/49 données recueillies) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E. 84% (37/44 données recueillies) des patients présentaient un ECOG entre 0 et 1 et 16% (7/44) un ECOG  $\geq 2$ .

49,2% (30/61) des patients étaient traités par Pembrolizumab, 45,9% (28/61) par Nivolumab et 4,9% (3/61) par une combinaison associant Nivolumab + Ipilimumab.

La durée médiane sous traitement par anti-PD1 était de 127 jours (minimum 1 jour (1 cure) et maximum 727 jours).

Dix patients étaient inclus dans un essai thérapeutique au moment de l'introduction des TC.

Le motif du switch vers une TC était une progression de la maladie dans 98,4% des cas et une toxicité dans 1,6% des cas (1 patient présentait une colite auto-immune grade III sous combinaison Ipilimumab + Nivolumab).

Dix patients (16,4%) présentaient un EI immuns sous IT : colite auto-immune (n=7), hypothyroïdie (n=2) et thrombopénie auto-immune (n=1).

Le délai médian d'introduction des TC était de 21 jours (minimum 2 jours et maximum 57 jours) après l'arrêt des anti-PD1.

50,8% des patients (31/61) recevaient une association de Dabrafenib + Trametinib (DT) et 49,2% une association de Vémurafénib + Cobimetinib (VC).

Quinze patients (24,6%) étaient naïfs de traitement par TC (séquence anti-PD1 -> TC) tandis que 46 patients (75,4%) avaient déjà reçu des BRAF-MEK inh avant la mise sous IT (séquence TC -> IT) : D (n=4), V (n=13), associations DT (n=20) et VC (n=9) (Figure 1).

Neuf (19,6%) de ces 46 patients déjà traités par TC avaient présenté un EI  $\geq$  grade 3 lors de la première introduction des TC.

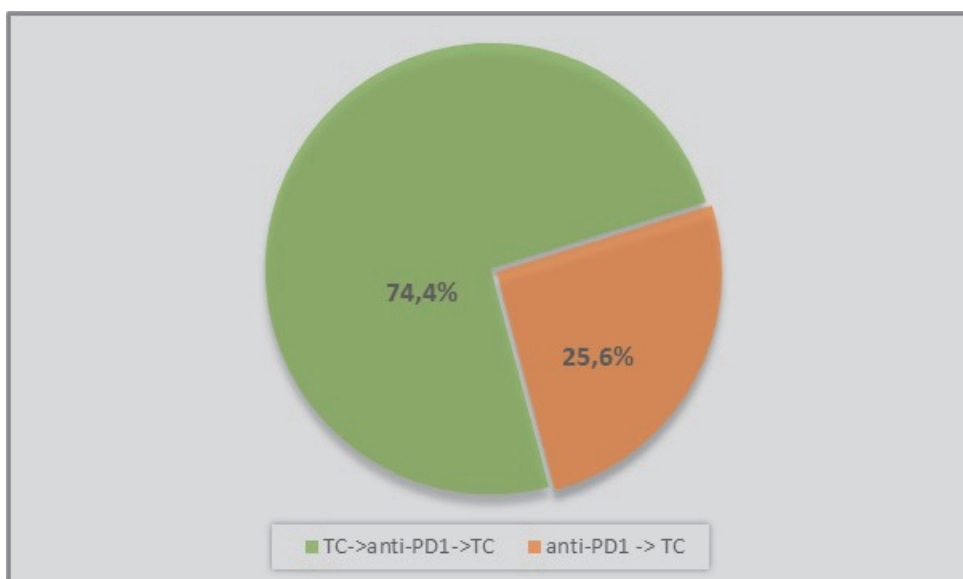


Figure 1. Distribution des séquences thérapeutiques TC  $\rightarrow$  IT  $\rightarrow$  TC et IT  $\rightarrow$  TC.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Patients n=61
<b>Age médian (années)</b>	59
<b>Genre, n (%)</b>	
Masculin	37 (60,7)
Féminin	24 (39,3)
<b>Antécédents de maladie immune, n (%)</b>	2 (3,3)
Sarcoidose	1 (1,6)
Syndrome de Goujerot-Sjögren	1 (1,6)
<b>Stade du mélanome lors du switch, n (%)</b>	
Stade IIIC non résecable	2 (3,3)
Stade IV	59 (96,7)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>	
< 3	26 (44,4)
≥ 3	30 (53,6)
<b>Mutation BRAF, n (%)</b>	
V600E	46 (93,9)
V600K	1 (2)
Autres	2 (4,1)
<b>Traitement adjuvant, n (%)</b>	
Interferon	5 (8,2)
anti-PD1	4 (6,7)
<b>Immunothérapie (IT) précédant la thérapie ciblée, n (%)</b>	
PEMBROLIZUMAB	30 (49,2)
NIVOLUMAB	28 (45,9)
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	3 (4,9)
<b>Patient dans un essai thérapeutique lors de l'IT, n (%)</b>	12 (19,7)
<b>Durée médiane de l'immunothérapie, (jours)</b>	127
<b>Taux de LDH à la fin de l'IT, n (%)</b>	
Normaux	19 (52,8)
> limite supérieure de la normale mais < 2 fois la normale	11 (30,5)
> 2 fois la limite supérieure de la normale	6 (16,7)
<b>ECOG à la fin de l'IT, n (%)</b>	
≤ 1	37 (84)
≥ 2	7 (16)
<b>Antécédent d'effets indésirable auto-immun, n (%)</b>	10 (16,4)
Hypothyroïdie	2 (3,3)
Colite auto-immune	7 (11,5)
Thrombopénie	1 (1,6)
<b>Motif de switch de l'IT vers la thérapie ciblée (TC), n (%)</b>	60 (98,4)
Progression	1 (1,6)
Toxicité	
<b>Exposition antérieure à une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs, n (%)</b>	46 (74,4)
Dabrafénib	4 (6,5)
Vémurafénib	13 (21,3)
Dabrafénib + Tramétinib	20 (32,7)
Vémurafénib + Cobimétinib	9 (14,7)
<b>Antécédents d'effet indésirable (EI) ≥3 sous BRAF/MEK inh, n (%)</b>	9 (14,7)
<b>Thérapie ciblée après le switch, n (%)</b>	
Dabrafénib + Tramétinib	31 (50,8)
Vémurafénib + Cobimétinib	30 (49,2)
<b>Patient dans un essai thérapeutique lors de la TC, n (%)</b>	10 (16,4)
<b>Délai moyen du switch entre IT et TC, jours</b>	21

*b. Evènements indésirables sévères*

Des effets indésirables (EI) de grade  $\geq 3$  (sévère) étaient observés chez 33 patients (54%). Vingt-sept patients (44,2%) présentaient un EI grade 3 ; 4 (6,6%) un EI grade 4 et deux un EI grade 5 (3,3%) (décès).

Le délai médian d'apparition de l'EI grade  $\geq 3$  après l'introduction était de 12 jours (minimum 5 jours et maximum 120 jours).

La proportion d'EI de grade  $\geq 3$  était similaire, quel que soit le délai séparant l'arrêt des anti-PD1 de l'introduction des TC, sans aucune tendance en faveur d'une augmentation de la toxicité sévère en cas de switch plus rapide, sous réserve du petit nombre d'évènements : délai moyen de 23 jours pour les patients avec EI grade  $\geq 3$  et de 25 jours pour les patients n'ayant pas eu d'EI sévère ( $p= 0,457$ ) (Tableau 2 et 3, Figure 4).

La proportion d'EI grade 4 était également similaire quelle que soit la durée sans traitement entre l'anti-PD1 et la TC (délai moyen de 23 jours).

Tableau 2. Répartition des EI sévères en fonction du délai entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

Délai séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC (semaines)	EI $\geq$ 3 n=33	Sans EI $\geq$ 3 n=28	p
1 semaine, n (%)	2 (33)	1 (67)	0,717
2 semaines, n (%)	8 (50)	8 (50)	
3 semaines, n (%)	5 (58)	7 (42)	
4 semaines, n (%)	8 (27)	3 (73)	
5 semaines, n (%)	6 (33)	3 (67)	
6 semaines, n (%)	3 (50)	3 (50)	
7 semaines, n (%)	1 (67)	2 (33)	
8 semaines, n (%)	0 (0)	1 (100)	

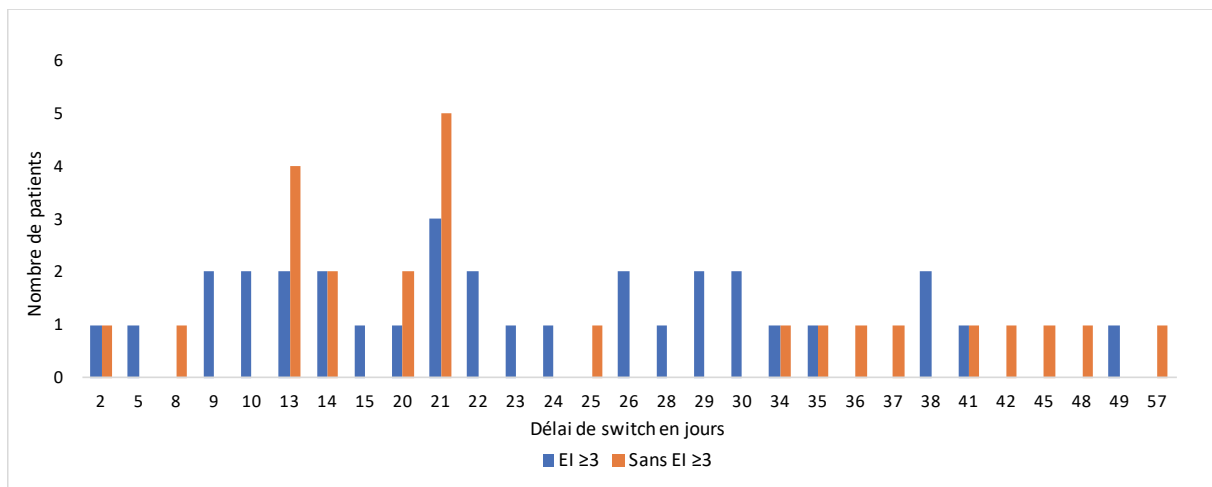


Figure 2. Répartition des EI sévères en fonction du délai entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

Tableau 3. Délais moyens entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

	EI $\geq$ 3	Sans EI $\geq$ 3	p
Délai moyen séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC (jours)	23	25	0,457

Des EI grade  $\geq 3$  étaient observés chez 23 (50%) des 46 patients déjà traités par BRAF inh.

Cinq patients avaient déjà présenté un EI grade  $\geq 3$  lors de la première introduction : 4 récidivaient selon le même type de toxicité (2 hépatites aiguës, 1 hyperlipasémie et 1 toxidermie). Parmi ces 4, trois patients (75%) avaient reçu la même association, avant et après les anti-PD1 (VC pour les 3).

Les EI sévères les plus fréquents étaient : les rashes cutanés (tout confondus) (29,5%), l'hyperthermie (18%), les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) (9,8%), l'insuffisance rénale aigüe et les cholestases (8,2%), les hépatites aiguës (6,6%). Suivaient les rhabdomyolyses, myalgies et arthralgies pour 4,9 % des patients (Tableau 4).

Tableau 4. Types et grades des évènements indésirables sévères recensés (SHM=syndrome d'hypersensibilité médicamenteux)

	EI ≥3 n=33	Grade 3 n=27	Grade 4 n=4	Grade 5 n=2
Tout type d'EI, n (%)	33 (54)	27 (44,2)	4 (6,6)	2 (3,3)
Rash cutané dont SHM, n (%)	18 (29,5)	15 (24,6)	1 (1,7)	2 (0)
Hyperthermie, n (%)	11 (18)	11 (18)	0 (0)	0 (0)
SHM, n (%)	6 (9,8)	2 (3,3)	1 (1,7)	2 (3,3)
Insuffisance rénale aigue, n (%)	5 (8,2)	3 (4,9)	2 (3,3)	0 (0)
Cholestase, n (%)	5 (8,2)	5 (8,2)	0 (0)	0 (0)
Hépatite aigue, n (%)	4 (6,6)	4 (6,6)	0 (0)	0 (0)
Myalgies, n (%)	3 (4,9)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Rabdomyolyse, n (%)	3 (4,9)	1 (1,7)	2 (3,3)	0 (0)
Arthralgies, n (%)	3 (4,9)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Hyperlipasémie, n (%)	3 (4,9)	0 (0)	3 (4,9)	0 (0)
Neutropénie, n (%)	2 (3,3)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Uvéite, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Pancréatite aigüe, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Diarrhées, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Altération de la fonction VG, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)

Les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe), l'état général, la sévérité de la maladie (stade AJCC, taux de LDH, nombre de sites métastatiques) et le type de mutation BRAF n'étaient pas statistiquement associés au risque d'EI sévère.

Il n'existait pas non plus de lien en rapport avec un risque d'EI sévère selon le type et la durée de traitement par immunothérapie, ou la durée de switch entre IT et TC (Tableau 5).

L'exposition antérieure aux TC n'était pas associée à un sur-risque d'EI sévère : 23 (50%) des 46 patients déjà exposés ont présenté une toxicité ≥ grade 3 lors de la réintroduction versus 10 (66,7%) des 15 patients naïfs de traitement par TC ( $p=0,37$ ) et il n'y avait pas plus d'EI sévère chez les 9 patients ayant présenté un EI sévère lors de la première introduction : 55,5% (5/9) versus 46% (17/37) respectivement ( $p=0,13$ ).



Tableau 5. Analyse du taux d'EI grade  $\geq 3$  en fonction des caractéristiques des patients

	EI $\geq 3$ n=33	Sans EI $\geq 3$ n=28	P
<b>Age médian (ans)</b>			
< 65	21 (50)	21 (50)	
$\geq$ 65	12 (63,2)	7 (36,8)	0,34
<b>Genre, n (%)</b>			
Masculin	20 (54,1)	17 (45,9)	
Féminin	13 (54,2)	11 (45,8)	0,99
<b>Stade du mélanome lors du switch, n (%)</b>			
Stade IIIc non résectuable	1 (50)	1 (50)	
Stade IV	32 (54,2)	27 (45,8)	1
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>			
< 3	17 (58,6)	12 (41,4)	
$\geq 3$	16 (50)	16 (50)	0,49
<b>Mutation BRAF, n (%)</b>			
V600E	22 (50)	22 (50)	
V600K	0	1 (100)	1
Autres	1 (50)	1 (50)	
<b>Immunothérapie (IT) précédant la thérapie ciblée, n (%)</b>			
Pembrolizumab	17 (56,7)	13 (43,3)	
Nivolumab	14 (50)	14 (50)	0,91
Nivolumab + Ipilimumab	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Taux de LDH à la fin de l'IT, n (%)</b>			
Normaux	7	11	
> limite supérieure de la normale mais < 2 fois la normale	6	4	0,58
> 2 fois la limite supérieure de la normale	2	4	
<b>ECOG à la fin de l'IT, n (%)</b>			
0-1	17	18	
$\geq 2$	5	2	0,41
<b>Durée médiane de l'IT (jours)</b>	140	114	
<b>Exposition antérieure à une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs, n (%)</b>			
Oui	23 (50)	23 (50)	
Non	10 (66,7)	5 (33,3)	0,37
<b>Antécédents d'effet indésirable (EI) <math>\geq</math> grade 3 aux TC, n (%)</b>			
<b>Thérapie ciblée après le switch, n (%)</b>			
Dabrafénib + Tramétinib	11 (35,5)	20 (64,5)	
Vémurafénib + Cobimétinib	22 (73,3)	8 (26,6)	0,003
<b>Délai du switch entre IT et TC (jours)</b>			
<21 jours	15	16	0,36
$\geq$ 21 jours	18	12	

Les EI grade  $\geq 3$  étaient par contre significativement plus fréquents chez les patients traités par l'association VC (73,3% des patients sous VC) que chez ceux traités par l'association DT (35,5% des patients sous DT) ( $p=0,003$ ) avec significativement plus de rashes cutanés et de syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (respectivement 53,3% (16/30) versus 6,45% (2/31) pour les rashes tous confondus ( $p \leq 0,001$ ) et 20% (6/30) versus 0% (0/31) pour les SHM ( $p=0,01$ )). On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux associations pour les autres types d'EI (Tableau 6).

Tableau 6. Répartition des EI sévères en fonction de l'association de BRAF/MEK inh reçue

	D + T n=31	V + C n=30	p
Tous types d'EI ≥3, n (%)	11 (35,5)	22 (73,3)	0,003
Rashs (dont SHM), n (%)	2 (6,45)	16 (53,3)	≤ 0,001
Hyperthermie, n (%)	4 (12,9)	7 (23,3)	0,33
SHM, n (%)	0 (0)	6 (20)	0,011
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	1 (3,2)	4 (13,3)	0,19
Hépatite aiguë, n (%)	2 (6,45)	2 (6,7)	1
Arthralgies, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Myalgies, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Rabdomyolyse, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Cholestase, n (%)	1 (3,2)	4 (13,3)	0,19
Hyperlipasémie, n (%)	1 (3,2)	1 (3,3)	1
Neutropénie, n (%)	2 (6,45)	0 (0)	0,49
Uvéïte, n (%)	1 (3,2)	0 (0)	1
Pancréatite aiguë, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Diarrées, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Altération de la FEVG, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Décès, n (%)	0 (0)	2 (6,7)	0,24

c. *Atteintes multi-systémiques ou inhabituellement sévères*

Neuf patients (14,75% de la cohorte) présentaient une atteinte multi-systémique ou inhabituellement sévère définie comme l'association d'au moins deux EI grade  $\geq 3$  avec atteinte d'un ou plusieurs organes nobles (atteinte hépatique, rénale, cardiaque ou cérébrale) (Tableau 7). Il s'agissait d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez 6 de ces patients (9,8% de la cohorte, 66,7% des atteintes multi-systémiques).

La majorité (8/30) des patients avec atteinte multi-systémique ou inhabituellement sévère étaient traités par VC, avec 26,7% (8/30) des patients sous VC ayant présenté une atteinte multi-systémique. Seulement 3,3% (1/31) des patients sous DT avaient présenté une telle atteinte ( $p=0,013$ ).

Les atteintes multi-systémiques apparaissaient après un délai médian de 10 jours (minimum 7 jours et maximum 14 jours) après le début du traitement

Une hospitalisation était nécessaire chez les 9 patients, dont trois en services de réanimation. L'évolution était fatale chez 2 patients, décédés respectivement à J16 et J11 de l'introduction de VC avec des délais respectifs entre l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC de 9 et 10 jours. Aucune tendance en faveur d'un sur-risque d'atteinte multi systémique en cas de switch plus rapide n'était retrouvée, sous réserve du petit nombre d'évènements : délai moyen de switch de 21 jours pour les patients avec une atteinte multi systémique et de 23 jours pour les patients ayant fait un EI grade  $\geq 3$  ( $p=0,647$ ).

Tableau 7. Description des atteintes multisystémiques (SHM = syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; RMP= rash maculo-papuleux ; IRA =insuffisance rénale aigue ; PEC = prise en charge ; BRAF ant = exposition antérieure à une TC)

Cas	Age Sexe	Immunothérapie précédant la TC	Et sous IT	Délai séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC	Thérapie ciblée	Atteinte multi-systémique	Délai apparition EI (jours)	Type ; durée de l'hospitalisation Récupération Suite de la PEC
1	44 M	Pembrolizumab	Non	10	VC BRAf ant	SHM dont RMP grade 3 Hépatite grade 3	12	Hospitalisation - Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
2	64 M	Pembrolizumab	Non	30	VC BRAf naïf	SHM dont RMP grade 4 IRA grade 4 Rabdomyolyse grade 4 Hyperthermie grade 3	9	Réanimation 2 jours Décès
3	67 M	Pembrolizumab	Non	13	VC BRAf naïf	SHM dont RMP grade 4 IRA grade 4 SAM Décès	10	Réanimation 6 jours Décès
4	50 M	Ipilimumab + Nivolumab	Non	10	VC BRAf naïf	SHM dont RMP grade 4 Cholestase grade 4 Hyperlipasémie grade 4 Hyperthermie grade 3 Œdème cervico-facial grade 3	10	Réanimation 46 jours Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
5	75 F	Nivolumab	Non	13	VC BRAf ant	SHM dont RMP grade 3 IRA grade 3	14	Hospitalisation - Récupération totale Changement de TC
6	49 M	Nivolumab	Non	41	VC BRAf naïf	SHM dont RMP grade 3 IRA grade 3 Hyperthermie grade 2 Hépatite aigue grade 1	11	Hospitalisation 18 jours Récupération totale
7	35 M	Nivolumab	Non	26	VC BRAf ant	RMP grade 3 Cholestase grade 3 Œdème cervico-facial grade 2 Asthénie grade 3 Arthralgies grade 3 Myalgies grade 3 Hyperthermie grade 3	7	Hospitalisation 6 jours Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
8	70 F	Pembrolizumab	Non	38	VC BRAf ant	Cholestase grade 4 Diarrées grade 3 Hyperthermie grade 3	9	Hospitalisation 21 jours Arrêt des traitements systémiques, Radiothérapie
9	73 F	Nivolumab	Non	9	DT BRAf ant	Rabdomyolyse grade 4 Cholestase grade 3 Hépatite grade 3 Asthénie grade 3	13	Hospitalisation 20 jours Récupération totale Arrêt des traitements, surveillance

*d. Conséquences du switch*

Tous les patients ayant présenté un EI grade  $\geq 3$  ont dû effectuer un arrêt temporaire du traitement.

9 patients (27,3% des patient ayant eu un EI sévère, 15% de la cohorte) nécessitaient une diminution de doses, 13 (39,4% des patients ayant eu un EI sévère, 21% de la cohorte) un changement de BRAF/MEK inh et 9 (27,3% des patients ayant eu un EI sévère, 15% de la cohorte) un changement de classe thérapeutique.

La récupération était complète après un EI sévère pour 31 (94%) patients. 2 patients décédaient des suites d'un EI sévère et un autre dans les suites immédiates de l'EI, sans que ce décès ne puisse être directement rapporté à l'EI.

Parmi les 9 patients (14,75% de la cohorte) ayant présenté une atteinte multi-systémique, 2 bénéficiaient d'un changement de TC (switch VC  $\rightarrow$  DT), deux arrêtaient temporairement les traitements systémiques (traitement par radiothérapie pour l'un et surveillance pour l'autre) et 3 patients nécessitaient un changement de classe thérapeutique avec retour à l'IT (Ipilimumab + Nivolumab (n=1), Pembrolizumab +/- Epacadostat (n=1) et Pembrolizumab (n=1), sans problème de tolérance).

### 3) DISCUSSION

Nous avons étudié les événements indésirables de grade  $\geq 3$  dans une population de 61 patients ayant reçu une bithérapie ciblée BRAF/MEK inhibiteurs dans les 2 mois suivant un traitement par anti-PD1 pour un mélanome métastatique.

Cette étude, réalisée dans 11 centres français, a été motivée par l'impression de toxicités jugées particulièrement sévères ou inattendues en lien avec les thérapies ciblées après une immunothérapie par anti-PD1, chez des patients pris en charge au sein de services pourtant entraînés à la gestion de ces thérapies. Les résultats ne confirment pas cette impression.

La réglementation française interdisait initialement la prescription d'anti-PD1 en première ligne chez les patients BRAF-mutés qui devaient se voir proposer des TC en première ligne selon une séquence TC  $\rightarrow$  anti-PD1, sans qu'il n'y ait de bonnes raisons scientifiques de le faire (le reste de l'Europe n'était pas dans cette situation). Le nombre de patients exposés deux fois aux TC sur le mode TC  $\rightarrow$  IT  $\rightarrow$  TC a probablement été artificiellement plus élevé que ce qui se serait passé si cette priorité réglementaire aux thérapies ciblées n'avait pas été imposée.

Puis, avec l'apparition de nouveaux essais thérapeutiques d'immunothérapie en première ligne et l'assouplissement des conditions de prescription chez les patients BRAF-mutés, la séquence IT  $\rightarrow$  TC a sans doute repris le dessus, avec une seule exposition aux TC.

L'équipe de Harding a été la première à émettre l'hypothèse d'un risque de sur-toxicité au TC après immunothérapie après avoir constaté dans une petite série de 13 patients traités par Ipilimumab (anti-CTLA4) avant l'introduction de Vémurafénib, un taux de toxidermie sévère sous Vémurafénib particulièrement élevé de 30,76%, bien supérieur à celui des études de phases III (8%) (17).

Une sur-toxicité a également été observée au cours d'une phase II évaluant la séquence inverse ; Vémurafénib puis Ipilimumab chez 46 patients. Le taux d'EI grade 3-4 était de 62% et le taux d'EI cutanés de grade 3-4 de 32,6% (20% de rashes), là encore très supérieur aux données des essais précédents (18).

Il s'agissait cependant d'un anti-CTLA4 dont le mode d'action est assez différent des anti-PD1.

Plusieurs études ont montré les effets immuno-modulateurs des BRAF/MEK inh, qui pourraient s'associer aux effets immuns de l'immunothérapie. In-vivo, ils entraînent un renforcement des fonctionnalités effectrices des cellules immunitaires T anti-tumorales (notamment des TILs ; *tumor-infiltrating lymphocytes*), une surexpression des antigènes tumoraux et de leur reconnaissance par les lymphocytes T, une surexpression de la protéine de surface PD-L1 et moduleraient le stroma tumoral (microenvironnement tumoral), indispensable à la réponse anti-tumorale immune (19-21).

Compte tenu du mode d'action des immunothérapies et de la durabilité de leurs effets, une succession rapide IT → TC pourrait en fait s'apparenter à une association dont la toxicité a été démontrée.

Les premiers essais d'association de TC et d'anti-CTLA4 (Ipilimumab + Vémurafénib) ont en effet été interrompus rapidement en raison d'une sur-toxicité hépatique (21).

En revanche, les associations entre les anti-PD1 et les TC, qui sont plus proches de la question posée dans ce travail, font actuellement l'objet d'essais de phase III (notamment combi-I et TRILOGY), avec une tolérance acceptable en phase I et II (23-25).

Si on évalue la sur-toxicité par une comparaison historique avec les taux d'essais rapportés avec les TC en première ligne, les taux d'EI que nous observons ne suggèrent pas une sur-toxicité globale évidente. Notre taux d'EI grade  $\geq 3$  de 54% (35,5% pour l'association DT et 73,3% pour l'association VC), est en effet proche des chiffres retrouvés dans la littérature, que ce soit pour l'association Dabrafénib + Tramétinib (entre 50% et 57%) ou l'association Vémurafénib + Tramétinib (environ 70%). On peut penser néanmoins que le taux d'EI est probablement en partie sous-estimé dans notre étude, puisque nous avons travaillé sur les données de dossiers en « vie réelle ». Certains EI de grade  $\geq 3$  « non vitaux », comme les carcinomes épidermoïdes cutanés ou l'alopecie n'ont pas été pris en compte dans notre analyse car plus rarement relevés par les équipes dans les dossiers médicaux, mais cette sous-estimation affecte probablement moins les EI graves, a fortiori avec hospitalisation, qui sont ceux qui ont fait l'objet de notre analyse.

Environ 15% des patients de notre cohorte ont présenté des tableaux de poly-toxicité particulièrement sévères sous TC, la plupart du temps de type SHM, qui ont entraîné le décès

de deux patients, ce qui paraît très élevé. Néanmoins, le recueil de toxicité des essais cliniques n'étant pas conçu pour identifier clairement des combinaisons d'EI sévères, il ne nous est pas possible de comparer la fréquence des atteintes multi-systémiques à celles des études de phase II et III des TC en première ligne.

Six cas d'atteinte multi-systémique inhabituellement sévère sous BRAF +/- MEK inh après anti-PD1 ont été publiés à ce jour dans la littérature. Tous ces cas sont survenus sous V +/- C et comprenaient une atteinte cutanée dont trois SHM (Tableau 8). Le délai séparant l'arrêt de l'IT et le début de la TC n'était renseigné que pour 2 patients (26-28).

Tableau 8. Cas d'atteintes multisystémiques après séquence IT->TC répertoriés dans la littérature (SHM = syndrome d'hypersensibilité systémique ; RMP = rash maculo-papuleux ; NC = non communiqué)

Cas	Auteurs	Age Sexe	Immunothérapie précédant la TC	EI sous IT	Durée de wash-out (jours)	Thérapie ciblée	Atteinte multi-systémique	Délai apparition EI (jours)
1	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+C	SHM	8
2	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+C	SHM	8
3	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+(C?)	SHM	8
4	Lamiaux	43 F	Pembrolizumab	NC	NC	V+(C?)	RMP grade 3 Atteinte cardiaque Atteinte hépatique Atteinte pulmonaire Atteinte rénale Syndrome d'activation macrophagique	8
5	Johnson	62 F	Nivolumab	Hypothyroïdie Prurit	22	V	RMP grade 3 Hépatite grade 2 IRA grade 3 Thrombopénie grade 3 Anémie grade 2 Polyradiculonévrite inflammatoire	7
6	Johnson	41 F	Pembrolizumab	Non	39	V	RMP grade 3 Hyperthermie grade 3 IRA grade 3	9

La plus grande fréquence d'EI sévères après anti-PD1 sous combinaison VC par rapport à la combinaison DT retrouvée dans notre étude est assez concordante avec les données de la littérature sur l'usage de ces mêmes combinaisons en première ligne et ne nous surprend pas (16).



Si l'on essaie de mettre en évidence une sur-toxicité en faisant l'hypothèse que plus le délai IT-TC est court, plus la toxicité attendue devrait être sévère, nous ne retrouvons pas de délai plus court pour les atteintes multi-systémiques par rapport aux EI grade  $\geq 3$  isolés (délai moyen de switch de 21 jours pour les patients avec une atteinte multi-systémique et de 23 jours pour les patients ayant fait un EI grade  $\geq 3$  isolé ( $p=0,647$ )).

Lorsque l'on s'intéresse à la spécificité des EI sous TC après IT, en les comparant aux taux observés dans les essais de phase III des TC en première ligne, on se doit d'être très prudent, car le recueil des données des qualificatifs utilisés biaise cette comparaison. Néanmoins le taux de complications cutanées sévères apparaît particulièrement élevé dans notre cohorte de TC après anti-PD1 (6,45% sous DT et 53,3% sous VC), à comparer à un taux d'effets indésirables cutanés sévères de 2% (DT) et 17% (VC) au cours des essais thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne. (9-12, 16).

Parmi les 18 cas d'EI cutanés sévères, on comptait 11 rashes maculo-papuleux (RMP) de grade 3 sans atteinte multi-systémique, un RMP de grade 3 avec atteinte multi-systémique et 6 SHM (soit 9,8% de l'ensemble des patients inclus et 20% des patients sous VC). La particularité de ces SHM réside notamment sur la rapidité d'apparition des symptômes, entre 8 et 14 jours contre 2 à 3 semaines dans les SHM classiques ce qui peut faire évoquer une hyperréactivité anormale chez un organisme préalablement « stimulé » par l'immunothérapie.

D'autres cas de toxidermies sévères sous TC après anti-PD1 ont été rapportés dans la littérature (un RMP grade 3 et un syndrome de Stevens-Johnson) (27-29). Tous sont survenus sous Vemurafenib et après un délai d'introduction relativement court.

Bien que des SHM et nécrolyses épidermiques toxiques (NET) aient également été décrits dans la littérature lors de l'administration de V +/- C en première ligne, ces toxidermies sévères restent rares en pratique clinique.

Cette sur-représentation des manifestations cutanées sévères par rapport aux études en première ligne doit être interprétée avec précaution. Le fait que cette étude a été conduite « en vie réelle » en France par le biais du GCC de la SFD (Société Française de Dermatologie), composé majoritairement de services d'onco-dermatologie gérés par des onco-dermatologues, alors que la part des services d'oncologie est plus importante dans le cas des essais de phase III, contribue probablement à une meilleure identification et qualification des effets dermatologiques dans notre cohorte. On peut également imaginer que les patients

moins « sélectionnés » de la « vie réelle » soient plus exposés au risque de polymédication pouvant interférer avec le risque de rash.

Si on évalue la sur-toxicité des TC après immunothérapie en étudiant, chez les 46 patients ayant eu la séquence TC → IT → TC, en comparant la toxicité des TC lors de la 1<sup>ère</sup> administration versus la 2<sup>ème</sup> administration, on note que la 2<sup>ème</sup> introduction semble avoir été plus inductrice d'EI grade ≥ 3 (14,7% pour la 1<sup>ère</sup> et 50% pour la 2<sup>ème</sup>). Sur les 5 patients préalablement exposés à une TC et qui ont fait une toxicité sévère lors de la réintroduction après anti-PD1, 4 ont fait une toxicité de même nature (dont 3 avec les mêmes molécules, VC).

Ce type de comparaison 1<sup>ère</sup> versus 2<sup>ème</sup> administration est difficile, car le faible taux mentionné d'EI de grade ≥ 3 lors du traitement antérieur soit 14,7%, est bien inférieur aux taux des données de toxicités des divers essais cliniques (9-12, 30, 31). Cependant, les patients éligibles à un « retraitement », sont le plus souvent des patients ayant bien toléré les TC lors de la première exposition, pouvant influencer ce faible taux d'EI sévères.

Dans la petite série de 25 patients avec re-traitement par TC (D+T) de Schreuer et al (32), tous avaient reçu une IT (28% un anti-CTLA4, 56% un anti-PD1, 16% une autre IT) dans l'intervalle entre les 2 traitements par TC. La fréquence des EI sévères liés à la TC n'était que de 8% (2 grades 3 sur 25 patients) et il s'agissait des mêmes EI que lors du 1<sup>er</sup> traitement par TC. La publication ne précise ni le délai entre l'IT et le re-traitement par TC, ni la fréquence des EI sévères lors de la 1<sup>ère</sup> exposition aux TC.

Si on essaie d'évaluer la sur-toxicité en évaluant le taux de réduction des doses et d'interruption de traitement, on note que tous les patients ayant eu une toxicité de grade ≥ 3 ont eu une interruption temporaire de traitement (soit 54% de la cohorte). Un quart a eu une réduction de la dose de la TC (soit 15% de la cohorte), plus d'un tiers (soit 21% de la cohorte) a eu un changement de TC et un quart a dû changer de catégorie de traitement. Ceci est difficile à comparer aux essais de phase III de TC en première ligne ou la conduite est dictée par le protocole (47% d'interruption temporaire et/ou de modification de doses sous VC en 1<sup>ère</sup> ligne (11) ; 25% de réduction de dose et 9% d'interruption permanente sous DT en 1<sup>ère</sup> ligne (10)).

## **Limites du travail**

Au-delà de son caractère rétrospectif, une des limites de notre travail réside dans la sélection des patients inclus, puisque les centres participants n'étaient pas dotés de système informatique permettant le recensement exhaustif des patients ayant eu un traitement par anti-PD1 avant la TC. L'identification de patients répondant aux critères d'étude a été effectuée de manière variable : transmission de la liste de tous les patients ayant reçu des anti-PD1 dans le centre référent puis consultation des dossiers ; recherche de tous les patients ayant été traités par TC puis consultation des dossiers ; consultation de bases nationales (Melbase) et consultation de tous les dossiers des patients. Certains centres nous ont transmis directement la liste de leur patients incluables avec les questionnaires remplis.

Notre étude n'a concerné que les EI grade  $\geq 3$ , identifiés comme tel par les équipes. Le recueil s'étant fait de façon rétrospective, avec consultations des comptes rendus d'hospitalisation, l'exhaustivité du recueil des EI et la standardisation de la gradation de la sévérité des EI ne peuvent être assurés. Toutefois, les équipes participantes sont des centres rôdés aux principes des essais thérapeutiques et des cohortes nationales.

#### 4) CONCLUSION

Cette étude rétrospective multicentrique française ne peut conclure à une sur-toxicité de l'association BRAF/MEK inh prescrite rapidement après un anti-PD1. Il n'y a pas d'argument pour imposer un « wash-out » long après anti-PD1. Nous attirons l'attention néanmoins sur les cas de toxicités « multi systémiques », dont la fréquence est mal rapportée dans la littérature, mais qui correspondent à une réalité de prise en charge. Le profil de toxicité est globalement plutôt en défaveur de l'association V+C par rapport à D+T, ce qui est concordant avec la littérature en situation de traitement de première ligne.

Les essais thérapeutiques randomisés de traitements séquentiels, nous permettront de mieux répondre à la question posée dans cette analyse. Il conviendra de rester très vigilants chez nos patients qui seront de plus en plus confrontés à ces séquences thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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*. June 30, 2011;364(26):2517-26.
2. 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*. August 19, 2010;363(8):711-23.
3. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. January 22, 2015;372(4):320-30.
4. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. April 2015;16(4):375-84.
5. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. August 1, 2015;16(8):908-18.
6. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl*. August 16, 2017;
7. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. [ClinicalTrials.gov.NCT01844505](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01844505)

8. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. June 27, 2002;417(6892):949-54.
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. August 1, 2015;386(9992):444-51.
10. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. January 1, 2015;372(1):30-9.
11. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. September 2016;17(9):1248-60.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. November 13, 2014;371(20):1867-76.
13. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. June 28, 2012;366(26):2455-65.
14. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. December 2015;26(12):2375-91.
15. Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. January 2017;28(5):1137-44.

16. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* [Internet]. January 4, 2017 [September 8, 2017];10.
17. Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med*. March 1, 2012;366(9):866-8.
18. Amin.A, Lawson.D, Salama.A, et al. A single-arm, open-label, phase II study to evaluate the safety of vemurafenib (VEM) followed by ipilimumab (IPI) in BRAF V600-mutated metastatic melanoma (MM).
19. Liu C et al. BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. *Clin Cancer Res*. January 15, 2013;19(2):393-403.
20. Frederick DT et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. March 1, 2013;19(5):1225-31.
21. Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B et al. Combining Targeted Therapy With Immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: Promises and Challenges. *Journal of Clinical Oncology*. July 20, 2014.
22. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N Engl J Med*. April 4, 2013;368(14):1365-6.
23. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. *ClinicalTrials.gov*. NCT02910700

24. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. NCT02130466.
25. Ribas A, Butler M, Lutzky J et al. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15\_suppl (May 2015) 3003-3003.
26. Bregeon B, Bernier C, Le Moigne M et al, DRESS sous thérapie ciblée pour un mélanome : une série de 5 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 143, Issue 12.
27. Johnson Douglas B, Wallender E, Cohen D et al. Severe Cutaneous and Neurologic Toxicity in Melanoma Patients during Vemurafenib Administration Following Anti-PD-1 Therapy. 10.1158/2326-6066.CIR-13-0092 Published December 2013.
28. Lamiaux M, Lapesant P, Levasseur M et al. Toxidermies sévères sous vémurafénib et cobimétinib. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. December 1, 2016.
29. Imakufu K, yoshino K, Ishiwata K et al. Severe rash associated with vemurafenib administration following nivolumab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. October 1, 2016.
30. Chapman P, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516.
31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. July 28, 2012;380(9839):358-65.
32. Schreuer M, Jansen Y, Planken S et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):464-472.



## ANNEXE

### a. Questionnaire de recueil des données

#### Caractéristique du patient

Initiales :                      NOM : ...../.....                      PRENOM : ...../.....

Sexe :     M     F

Date de Naissance : ...../...../.....

#### Contexte de la maladie

##### 1) Caractéristiques de la maladie :

- Stade du mélanome :

IIIcNR                       IV

- Date diagnostic mélanome primitif :

- Date stade métastatique IIICNR ou IV :

- Métastases viscérales :

Cerveau                       Foie     Os                       Poumon  
 Rate                       Rein     Surrénales                       Tube digestif  
 Carcinose péritonéale                       Ganglions à distance  
 Métastases (sous-)cutanées                       Autre (préciser) : .....

- ECOG-PS lors de l'arrêt de l'IT :

0     1     2     3     4

- LDH au moment de l'arrêt de l'IT :

Normales                       > LSN mais <2 X LSN                       >2 X LSN

Mutation BRAF :

V600E                       V600K                       Autre : .....

ATCD de maladie auto immune :

oui                       non

Laquelle ?.....

Autre ATCD notable pouvant être considéré comme facteur aggravant l'EI : .....

##### 2) Traitement

Ligne(s) antérieure(s) au stade métastatique :

Oui                       Non

Lesquelles

-

-

Immunothérapie précédant l'EI :

- Anti-PD1      Nom :.....       Combo Ipilimumab +Nivolumab

Date début IT : ...../...../.....

Date arrêt IT: ...../...../.....

Patient dans un essai thérapeutique (sous IT) :      oui       non

ATCD d'EI auto-immun ?

- Oui       Non

	Lequel	Date JJ/MM/AA	Sous quelle immunothérapie ?	Grade	Nécessité de corticoïdes /IMSU ? oui/non	Entraine modification doses ? Oui/non	Arrêt du traitement Oui/non
1							

Motif switch IT→TC

Progression

Toxicité

-Laquelle?.....

- Corticoïdes ?       oui       non

- Autre traitement ? : .....

Exposition antérieure à BRAFi /MEKi ?

Oui       Non

Dates (début et fin) :

-Quel BRAFi ?

Zelboraf       Tafinlar       Autre:.....

-Quel MEKi ?

Cotellic       Mekinist       Autre : .....

ATCD d'EI sous BRAFi/MEKi?

oui       non

	Lequel	Date JJ/MM/AA	Sous quelle TC ?	Grade	Nécessité de corticoïdes	Entraine modification doses ? Oui/non	Arrêt du traitement Oui/non
1							

**Thérapie ciblée au moment de l'EI :**

- Zelboraf (Vemurafénib)     Cotellic (Cobimetinib)     autre...  
 Tafinlar (Dabrafénib)     Mekinist (Trametinib)     autre...

- Date début de la TC : ...../...../.....
- Date arrêt de la TC : ...../...../.....
- Patient dans un essai thérapeutique (sous BRAFi +/- MEKi)
  - Oui             Non
  - Lequel ? .....

**Effet indésirable sévère après le switch IT/TC**

	Nature	1- Classique pour la TC 2- Inattendu pour cette TC	Date debut EI JJ/MM/AA	Grade	Traitement de l'EI	Date fin EI JJ/MM/AA	Attitude  1-suspension TC, puis reprise de la même TC a) même dose b) demi-dose  2- suspension de la TC, puis changement de TC  3- arrêt de toute TC	Evolution 1- Récupération totale  2- Récupération partielle  3- Persistance

Commentaires libres : .....

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## Introduction

Du fait des changements de pratique dans le mélanome métastatique (MM), les anti-PD1 sont parfois donnés en première ligne chez les patients (pts) BRAF-mutés et les thérapies ciblées (TC) BRAF-MEK inhibiteurs (inh) prescrites après ces derniers. Par ailleurs, certains pts ayant initialement progressé sous BRAF/MEK inh et traités ensuite par anti-PD1 sont de nouveau traités par BRAF/MEK inh devant un échec des anti-PD1. De ce fait, de plus en plus de pts reçoivent des BRAF/MEK inh après échec des anti-PD1, certains avec un bénéfice clair. Plusieurs observations nous ont fait suspecter une surtoxicité de l'association BRAF/MEK inh lorsqu'ils sont prescrits rapidement après l'arrêt d'un traitement par anti-PD1. Nous avons souhaité étudier la toxicité de l'association BRAF et MEK inh instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 dans le mélanome métastatique.

## Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, colligeant dans différents centres tous les cas de MM ayant reçu des BRAF/MEK inh dans les 2 mois suivant l'arrêt d'un traitement par anti-PD1, et recensant tous les cas d'effets indésirables de grades 3-4-5.

## Résultats

Nous avons recueilli les données de 61 pts, dont 46 avaient déjà reçu des BRAF-MEK inh avant les anti-PD1. Les délais d'introduction des BRAF-MEK inh allaient de moins de 7 jours à 60 jours après l'arrêt des anti-PD1. Des effets indésirables (EI) de grade  $\geq 3$  ont été observés chez 33 pts (54%), comprenant 27 grades 3, 4 grades 4 et 2 grades 5. Le taux de toxicité de grade  $\geq 3$  sous BRAF/MEK inh dans cette étude semble proche de ceux publiés chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-PD1.

La proportion d'EI grade  $\geq 3$  était similaire quelle que soit le délai entre la dernière cure d'anti-PD1 et le début de la TC, sans aucune tendance en faveur d'une surtoxicité en cas de switch plus rapide. Chez les 46 pts ayant précédemment reçu des BRAF-MEK inh, il n'y avait pas de différence pour les toxicités  $\geq 3$  lors du passage anti-PD1 vers BRAF/MEK inh entre les 9 patients qui avaient déjà fait une toxicité  $\geq 3$  lors de la première prise de BRAF-MEK inh, et les 37 autres qui n'en avait pas fait.

Environ 15% des patients présentaient une atteinte multi-systémique définie comme l'association d'au moins deux événements indésirables sévères avec atteinte d'au moins un organe noble. Un délai de switch court n'était pas associé au risque de présenter une atteinte multi-systémique.

## Conclusion

Cette étude rétrospective multicentrique française ne peut conclure à une sur-toxicité de l'association BRAF/MEK inh prescrite rapidement après un anti-PD1. Il n'y a pas d'argument pour imposer un « wash-out » long après anti-PD1. Nous attirons l'attention néanmoins sur les cas de toxicités « multi-systémiques », dont la fréquence est mal rapportée dans la littérature, mais qui correspondent à une réalité de prise en charge. Le profil de toxicité est globalement plutôt en défaveur de l'association Vemurafenib + Cobimetinib par rapport à l'association Dabrafenib + Trametinib, ce qui est concordant avec la littérature en situation de traitement de première ligne.

Les essais thérapeutiques randomisés de traitements séquentiels, nous permettront de mieux répondre à la question posée dans cette analyse. Il conviendra de rester très vigilants chez nos patients qui seront de plus en plus confrontés à ces séquences thérapeutiques.

**Mots-clés** : Immunothérapie, Anti-PD1, BRAF/MEK inhibiteurs, toxicité sévère, séquence anti-PD1-> thérapie ciblée