

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1533

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Philippine LUCAS

le 28 AVRIL 2017

CARACTÉRISATION DE L'ÉCHAPPEMENT THÉRAPEUTIQUE
ET DU DEVENIR DES PATIENTS
TRAITÉS PAR INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK
POUR UN MÉLANOME MÉTASTATIQUE
DANS UNE COHORTE DE 52 PATIENTS

Directeur de thèse : Pr Nicolas MEYER

JURY

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Président

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW

Assesseur

Monsieur le Professeur Henri ROCHÉ

Assesseur

Madame le Docteur Claire UTHURRIAGUE

Assesseur

Monsieur le Docteur Vincent SIBAUD

Suppléant



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

Université
de Toulouse

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addic
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEONON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Abul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVALD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemah (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PALL Cécile	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-SOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUMBARD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNALD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elic (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNALD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BALGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAINO Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Estelle	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Vitorique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAQUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Arnelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emile	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Vaérié	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAINO Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danièle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jili	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOLAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS

A notre maître, président du jury

Monsieur le Professeur Carle PAUL, Chef de service, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en suis reconnaissante.
Je retiendrai votre enthousiasme à faire partager vos connaissances.
Je suis admirative de votre capacité à gérer cette équipe et ce service de dermatologie.
Que ce travail soit l'expression de notre plus profond respect.

A notre jury,

Madame le Professeur Juliette MAZEREUW, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie

Tu me fais l'honneur d'accepter au dernier moment de siéger à mon jury.

Je te remercie de t'occuper de nous comme tu le fais, merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et ton écoute. Je suis très heureuse d'être descendue, comme toi, jusqu'à Toulouse pour apprendre la dermatologie. J'ai énormément apprécié ces quelques mois en dermatopédiatrie, merci de m'avoir permis de le faire.

Encore merci d'être là aujourd'hui.

Monsieur le Professeur Henri ROCHÉ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service d'Oncologie.

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres de notre jury.
Votre expertise dans le domaine de l'Oncologie Médicale fait référence et honore cette thèse
autant que ceux qui l'ont réalisée.
Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Madame le Docteur Claire UTHURRIAGUE, Chef de Clinique, Service de Dermatologie.

Tu me fais l'honneur d'accepter de siéger au dernier moment dans mon jury. Je suis très heureuse d'avoir pu compter sur toi.

Je te remercie pour ta gentillesse, ta rigueur et ta bonne humeur. A défaut de t'avoir eu comme co-interne, j'ai énormément apprécié t'avoir comme chef. J'admire ta capacité à savoir gérer toutes les situations, ta façon d'être avec les patients et ta sérénité. J'ai énormément appris à tes côtés et je te remercie d'avoir pris à chaque fois le temps de répondre à mes interrogations. Tu es un exemple pour moi.

Je te souhaite plein de bonheur pour ce bel évènement à venir.

Monsieur le Docteur Vincent SIBAUD, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie à l'institut Universitaire du Cancer.

Je suis très honorée et heureuse que tu aies accepté de siéger à mon jury de thèse.

Je te remercie pour ce semestre à l'Oncopôle, pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton humour. Merci pour ton expertise dans le domaine des toxicités cutanées des traitements anticancéreux, tellement varié et intéressant. Je te remercie aussi de ton expertise dans le domaine vestimentaire, principalement pour ta capacité à choisir les bonnes chaussures.

Tu m'as vraiment beaucoup appris pendant ce semestre, merci pour tes réponses à toutes mes questions.

Je suis, par contre, encore déçue d'avoir raté ta chute à l'IUC et la suture d'Eline qui a suivi !

A mes chefs

Au Professeur Nicolas MEYER, mon directeur de thèse

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail, merci pour ce bel article. J'aurai aimé que tu puisses être là aujourd'hui.

Au Dr Jean NOUGUE

Vous savez à quel point j'ai aimé mon stage à Montauban, surtout d'apprendre à vos côtés. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre gentillesse, votre générosité et votre volonté sans limite de transmettre vos connaissances et de nous guider. Je regrette tellement la façon dont ce semestre s'est terminé, j'aurai vraiment souhaité que tous mes futurs cointernes aient la chance de travailler avec vous. Ce semestre m'a fait grandir en tant que dermatologue, et je ne l'oublierai jamais ! Merci de tout ce que vous avez fait pour nous. Et un énorme merci pour vos livres.

Au Dr Serge BOULINGUEZ

Je te remercie d'avoir pris le temps de répondre à toutes les questions que j'ai pu te poser à l'IUC. Je suis très heureuse d'avoir travaillé avec toi.

Au Dr Aude MAZA

Quel bonheur de travailler avec toi Aude ! Je te remercie pour ce semestre en dermatopédiatrie, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Je te souhaite plein de belles choses pour ce qui t'attend très vite.

Au Dr Cristina LIVIDEANU

Je te remercie pour ta disponibilité durant ces années d'internat. J'admire ton acharnement à aller au bout des choses. J'ai aimé travailler à tes côtés.

Au Dr Chrisitan AQUILINA

Je vous remercie pour votre extrême gentillesse et votre disponibilité. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous. Vous êtes un exemple pour nous.

A Marilina, merci pour ta générosité, ta disponibilité et ta gentillesse. Oui, nous avons beaucoup stressé toutes les 2 pendant ces 6 premiers mois d'internat pour moi et clinicat pour toi, mais quelle joie d'apprendre à tes côtés. Je t'admire beaucoup et j'espère qu'un jour tu diras « c'est ouf comme je suis forte ».

A Perrine, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Albi a de la chance de t'avoir.

A Joséphine, j'aurai aimé pouvoir apprendre la chirurgie à tes côtés.

A Marie, j'aurai vraiment beaucoup aimé t'avoir comme chef et si possible te battre au babyfoot.

A Céline, Marianne, Coline, Charlotte, Nathalie et Florence. Merci pour votre gentillesse, c'était un plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe de dermato-pédiatrie : Isabelle Dreyfus (quel parcours atypique ! je suis contente d'avoir appris à tes côtés, merci pour ta disponibilité), **Isabelle Galera** (c'est toujours un plaisir de te voir le mardi !), **Anne Marie** (merci pour ta disponibilité et ta gentillesse), **Céline** (tu es tellement mignonne avec les petits !), **Margot, Juliana** et **Frédérique** (oui on aime râler..).

Au Dr Nathalie SPENATTO et au Dr Marius MULARCZYK

Je vous remercie pour ce semestre au CDAG, j'ai appris beaucoup de choses totalement nouvelles et dans une ambiance plus que sympathique.

Au Dr Claire DINGREMONT et aux autres chefs de Tarbes

Merci pour ce semestre d'hiver près des montagnes. Oui les journées étaient chargées (surtout avec Florian !), mais quel bonheur d'avoir bossé avec vous et d'avoir passé ces 6 mois dans cet internat. Il me tarde de retrouver les Hautes Pyrénées !

A toutes le personnel paramédical que j'ai rencontré pendant mes semestres d'internat

A Karine, je te remercie pour ton énorme gentillesse, ton dévouement, ta générosité et ton soutien pendant ce semestre à Montauban. J'ai tellement aimé travailler avec toi. J'admire ta douceur avec les patients et ton savoir en plaie et cicatrisation (et tout le reste !). J'aurai aimé travaillé avec toi encore plus longtemps, tu le sais. Au fond de moi, je me dis qu'un jour ça arrivera !

A Lilian, sans qui l'IUC serait bien plus triste. Merci pour ton aide, ta gentillesse, ton soutien pendant ces 4 mois, oui parce que tu m'as abandonnée 2 mois ! Ton sourire et tes grands discours sur Pau me manqueront beaucoup. C'était un réel plaisir de bosser avec toi.

A Eliette, merci pour ta gentillesse et ton aide durant ce semestre à l'IUC.

A Claire et Laetitia, les meilleures secrétaires du monde. Je vous remercie toutes les 2 pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre efficacité. J'ai tellement aimé travaillé avec vous.

Aux infirmières de Larrey, merci à **Claire** pour ton sourire et ta gentillesse, merci à **Pauline** pour ta joie de vivre et ta disponibilité, à **Emilie, Sonia, Lucie, Pascale, Karine, Elise** et **Laurence** dont la douceur me manquera beaucoup.

Aux secrétaires de Larrey, merci à **Aurélie, Sandrine** et **Karine** pour votre gentillesse et vos moqueries quand je cours en consultation.

A Florence, sans qui l'hospitalisation traditionnelle ne serait pas pareille.

A Nathalie, c'était un plaisir de te rencontrer et de pouvoir discuter avec toi de tout et de rien quand on en avait le temps.

Aux patients, à leur famille et à leurs proches qui m'ont aidée à progresser dans l'apprentissage de mon métier tout au long de mes études.

A mes co internes

A Camille, ma cami, merci d'avoir toujours été là pendant cet internat, même si concrètement on n'a pas été beaucoup ensemble à Larrey. Je suis tellement contente de t'avoir rencontrée. J'admire ton calme et ton optimisme, qui me font beaucoup de bien. Je me souviendrai toujours de ce premier mail que tu m'as envoyée et nous voilà maintenant, après bientôt 4 ans d'internat et 2 ans de coloc'... et ce n'est pas fini ! J'aurai vraiment aimé que tu puisses être là aujourd'hui.

A Juju, pour ta douceur et ta gentillesse. Je te remercie de m'avoir autant aidée pour ma thèse, que ce soit au niveau pratique ou au niveau du soutien moral. J'aurais aimé travailler avec toi longtemps. Je te souhaite tellement de bonheur sur tous les plans ma juju.

A Maella, pour ta disponibilité et ton soutien. J'admire ta détermination qui est une vraie force chez toi.

A Lisa, merci pour ta bonne humeur et ta vie à 1000 à l'heure. J'aurais également aimé travailler avec toi.

A Laureline, sacrée maman de la dermatologie.

A Chloé, pour ce rire qu'on oubliera jamais, bon retour à Grenoble !

A Flo, merci d'être toi, de nous faire rire tous les jours même quand tu es fatigué. Merci encore pour ces 6 mois de soutien à l'IUC le midi et surtout merci de nous supporter.

A Cloth, pour toutes ces séances d'épilation qui au final ne marche pas vraiment chez moi. J'aurais aimé te faire souffrir ! Merci d'être une présidente en or pour notre association d'internes, merci d'être toujours là pour nous faire rire avec tes vidéos pourries.

A Eline, pour ta douceur et ton sérieux. C'est vraiment dommage qu'on n'est jamais réussi à bosser ensemble.

A Majed, merci d'avoir relu mon français et d'avoir fait au mieux pour donner un sens à cette discussion. C'était un plaisir de t'avoir avec nous, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A Kader, ton rire nous manque beaucoup. Merci pour ton soutien à l'IUC, sans toi c'était différent !

A Marie, pour ton sex appeal, ta frontalité et ton aide dans toutes les situations.

A Petite Cloth, pour nos sessions thérapies du vendredi après-midi.

A Marion Godeau, ton premier semestre n'aura sûrement pas été ton préféré mais j'ai été très heureuse de bosser avec toi.

A Marion Fradette, tellement adorable, merci d'être aussi disponible et dévouée.

A Guigui, pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Timi, quel bonheur d'avoir été avec toi en consultation. Je ne sais toujours pas si j'étais avec Timi ou Assia mais c'était un plaisir ☺ Tes « oh my god » me manqueront beaucoup.

A Aurore, pour ta capacité à avoir toujours le moral, ta gentillesse et ta douceur.

A Anne Sophie, la dermatopédiatrie avec toi a été super. J'ai hâte de venir te voir en Guadeloupe !

A toutes mes rencontres toulousaines

A ma super coloc'

A Sebi, Cami, Hélène et MJ sans qui cet internat n'aurait pas été le même. Merci pour tous ces moments passés ensemble que ce soit à Rangueil, à la maison côte pavée, à la maison canal du midi, au Sziget ou à Barcelone (ah non Seb tu n'étais pas là..), j'ai adoré partager tout cela avec vous. Merci d'avoir été là ! A **Séb**, pour m'avoir suivi jusque dans la chambre Venise ou à Calais et pour toutes ces longues discussions. A **MJ**, petit oiseau, pour tes imitations et tes multiples accents à mourir de rire. A **Hélène** pour ta coolitude légendaire et ton âme de DJ. J'aurai aimé que vous soyez là.

A Zazou, quel bonheur de t'avoir rencontrée. Merci d'avoir accepté de me parler après l'accident de tes chaussures, j'aurai vraiment râté une amitié extraordinaire. Et à **Théo**. Mes copains de snow, revenez nous s'il vous plaît dès que vous en aurez marre des poutines et du whisky au miel, qu'on puisse continuer à boire du ramon bilbao et à se mettre des oliives dans les Pyrénées !

A Vio, mon chat. A tous ces moments qu'on a partagés et qu'on partagera. J'aime recevoir toutes ces photos de toi en vacances, toutes ces photos de fesses qui me font tellement rire, j'aime ces discussions pendant des heures et ta vision des choses qui complète bien souvent la mienne. Merci pour cette amitié qui m'est devenue indispensable.

Aux 2 autres princesses : **Perrine et Camille**. Quel plaisir de se voir à chaque fois. Merci pour toutes ces bouffes les filles, pourvu que ça dure.

Aux tarbais, pour ce semestre de folie que je n'oublierai jamais. A Hélène salée, Virginie, Nico, Samy, Pauline, Benoît, Alex, François, Alexis... Merci pour toutes ces soirées du jeudi soir et pour tous ces fous rires. A mademoiselle Valérie. Vous revoir est toujours un plaisir.

A Sarah, merci de partir avec moi à la découverte de tous les restos de Toulouse. Merci pour ta vision des choses et ton rire.

A Guigui et Margot, pour ces parties de tennis et de cartes, qu'on fera bientôt à Pau !

A Arthur et Anna, les barroudeurs, merci pour votre sympathie. Merci Anna de m'avoir motivée à reprendre la gym su.

A Thomas, pour tes talents de photographe. Prends soin de notre appart !

A Vincent, pour ta belle moustache. J'espère que vous trouverez votre maison au bord d'un lac avec Camille près de chez nous.

A Manon et Sevcan pour ces super 3 mois au CDAG. Je suis très contente de vous avoir rencontrés.

Et à tous ceux que j'ai eu beaucoup de plaisir à côtoyer : **A Elise et Max, Sheshe, Coomy, Isa, Gauthier, Kevin, Tiphaine...**

A ceux que je n'aurai jamais connu sans Clément (enfin Dum's si vous ne comprenez pas)

A Hélène et Souch et **A Jaja et Bachou**, quelle joie de vous connaître. Merci de m'avoir accueilli avec autant de gentillesse et vraiment merci d'être là aujourd'hui.

A Jean et Pauline, toujours un plaisir de vous voir à Toulouse ou Argelès.

Aux parents Dumas, merci pour votre extrême gentillesse et votre accueil plus que chaleureux.

A Léa, pour m'autoriser à embêter ton frère. C'est toujours un plaisir de te voir, vivement qu'on aille faire les magasins ensemble à Bordeaux !

A mes amis du Nord qui me manquent

A Marie, ma Pitchou. Ta présence, tes conseils, ton écoute me manquent tellement dans ma vie de tous les jours. Merci d'avoir toujours été là, dans toutes les situations. Tu sais à quel point tu m'es indispensable, de la maternelle, à notre première année sur Lille en passant par notre communion, les samedis tennis et nos nouveaux ans cowboys, tellement de choses se sont passées. J'ai adoré grandir avec toi. Malgré la distance rien ne change et je t'en remercie. J'espère que ton voyage vers le Sud avec Mehdi t'aura donné l'envie de te rapprocher un peu plus.

A Justin, l'homme au torse nu sous son pull, à ses réparties plus piquantes les unes que les autres. J'espère ne plus arriver en retard quand tu m'attendras au tennis ou comprendre plus rapidement tes blagues « petite championne ». Tu me manques mon Justin. Je te remercie de rester le même et de me faire toujours autant rire.

Aux lillois, à **Aurélié**, ta fraîcheur et tes questions coquines me manquent, à **Camille et Cédric** plus gentil l'un que l'autre, vous êtes un exemple pour moi tous les deux, à **Maxime**, mon incroyable bînome, à **Hadrien** le meilleur bizuth et à tous les autres que j'ai pu rencontrer pendant mon externat **Fanny, Marion, Judith...** et à mon **Mamouth** et à **Valou**.

A Caro, ma voisine, merci pour ton soutien en P1. Merci pour ta gentillesse, ta générosité et ton originalité.

A Clém, nos discussions me manquent. Mes passages à Calais me permettent de profiter encore de toi et de voir grandir Julia.

A Charly, ma cousine, merci pour ta folie.

A Laure, pour cette énergie et cette légèreté que tu m'apportes quand je te vois.

A Boubi, pour toutes ces années collège-lycée qu'on a passé ensemble, cela restera des souvenirs inoubliables.

A Popo, pour être toujours la même depuis le berceau, tellement heureuse pour ton mariage.

A ma famille

A mes parents, je vous remercie de tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien sans faille m'a permis d'avancer et je ne vous dirai jamais assez merci. Je vous aime tellement. Merci d'avoir fait ce que je suis maintenant, merci pour tout.

Maman j'espère que tu accepteras un jour que je sois partie dans le Sud, cela ne changera jamais notre relation et l'amour que je te porte.

A mon frère, tout d'abord pardon de t'avoir autant embêté et de t'avoir autant parlé quand on était petits. Cela étant dit, je te remercie pour tous ces conseils que tu m'as donnés quand j'en avais besoin. J'aime ta gentillesse, ton intelligence et surtout ta naïveté. Je suis heureuse que tu te sois rapprochée de moi grâce (à cause) de ton boulot. J'espère que les avions que tu aideras à construire seront solides !

A mes grands parents, Nanou et Papou, Mami et Papi, merci de nous avoir supporté avec Pierre. Je vous remercie pour votre présence, votre patience, votre disponibilité et votre amour. Merci d'être là aujourd'hui.

Et à tonton, mon parrain, qui préfère être aux Baléares qu'à ma thèse.

A Clément, pour ton amour. Tu es ma plus belle rencontre toulousaine.

Je suis heureuse de partager ma vie avec toi depuis 3 ans, et chaque jour je me rends compte de la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Merci de supporter ma logorrhée, ma chiantitude et mon côté Nord-Pas-De-Calais dont je suis fière.

Et je te remercie pour ta relecture et ta pseudo-patience.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

**CARACTÉRISATION DE L'ÉCHAPPEMENT
THÉRAPEUTIQUE
ET DU DEVENIR DES PATIENTS
TRAITÉS PAR INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK
POUR UN MÉLANOME MÉTASTATIQUE
DANS UNE COHORTE DE 52 PATIENTS**

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	5
1.1. Mutation <i>BRAFV600</i>	5
1.1.1. Généralités	5
1.1.2. Inhibition de <i>BRAFV600</i>	6
a. Efficacité thérapeutique	6
b. Activation paradoxale de la voie des MAPKinases	7
c. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs <i>BRAFV600</i>	8
1.1.3. Double inhibition de la voie des MAPKinases	9
a. Efficacité.....	9
b. Tolérance	10
1.2. Stratégie thérapeutique	11
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
1.1. Objectifs	13
1.1.1. Objectif Principal	13
1.1.2. Objectifs Secondaires	13
1.2. Critères de mesure	13
1.2.1. Critères principaux.....	13
1.2.2. Critères econdaires.....	14
1.3. Schéma de l'étude	15
1.4. Population de l'étude	15
1.5. Données recueillies	16
1.6. Analyse statistique	16
III. RÉSULTATS	17
1.1. Population	17
1.2. Manifestations clinico-radiologiques de l'échappement thérapeutique : patron métastatique	19
1.3. Cinétique de la maladie et réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques	21
1.4. Efficacité de l'association BRAFi et MEKi utilisée en profil de vie réelle	23
1.5. Sécurité la double inhibition BRAF et MEK utilisée en profil de vie réelle	23
IV. DISCUSSION	25
V. CONCLUSION	27
VI. RÉFÉRENCES	28

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

FIGURE 1 : PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LE MELANOCYTE NORMAL OU MALIN	6
FIGURE 2 : ACTIVATION PARADOXALE DE LA VOIE DES MAPKINASES.	8
FIGURE 3 : EXEMPLES DE MECANISMES DE RESISTANCES ACQUISES AUX INHIBITEURS DE BRAF	9
FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'EFFICACITE ATTENDUE DES DIFFERENTES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ENVISAGEABLES POUR LES PATIENTS PORTEURS D'UN MELANOME MUTE <i>BRAFV600</i>	12
FIGURE 5 : SURVIE SANS PROGRESSION, SURVIE GLOBALE ET CINETIQUE DE LA MALDIE A L'ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE.	21
FIGURE 6 : REPOSES THERAPEUTIQUES AUX TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE.....	22

Tableaux :

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AU DEBUT DE L'ETUDE	18
TABLEAU 2 : DESCRIPTION DU PATRON METASTATIQUE DES 31 PATIENTS QUI PRESENTAIENT UN ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE SOUS INHIBITEUR DE BRAFV600 ET INHIBITEUR DE MEK.....	20
TABLEAU 3 : RESUME DES EFFETS INDESIRABLES	24

Annexes :

ANNEXE 1 : CRITERES RECIST 1.1.....	31
ANNEXE 2 : STADIFICATION DE LA SEVERITE DES EFFETS INDESIRABLES SELON LA CLASSIFICATION NCI CTCAE V4.0.	34
ANNEXE 3 : SOUMISSION DE L'ETUDE EN AVRIL 2017	35

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BRAF_i : inhibiteur de BRAFV600

COBI : cobimetinib

CR : Complete Response

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4

EI : Equart Interquartile

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases

MEK_i : inhibiteur de MEK

NR : Not Reached

OS : Overall Survival

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PD-1 : Programmed Death 1

PD : Progression Disease

PFS : Progression-Free Survival

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase

PR : Partial Response

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD : Stable Disease

SNC : Système Nerveux Central

VEMU : vemurafenib

I. INTRODUCTION

1.1. Mutation *BRAFV600*

La mutation *BRAFV600* est retrouvée dans environ 40 à 50% des mélanomes (1). Elle survient plus fréquemment dans les tumeurs situées au niveau de la peau couverte présentant peu de dommages actiniques, et à l'inverse elle est plus rare dans les mélanomes acraux et muqueux (2). Les sous types histologiques nodulaire et superficiel de mélanome, la présence de mitoses, une localisation thoracique, un âge de diagnostic du mélanome inférieur à 50 ans sont également des critères associés à l'identification d'une mutation *BRAFV600* (3).

1.1.1. Généralités

La protéine BRAF est un proto-oncogène qui joue un rôle central dans la voie de signalisation intracellulaire des MAPKinases (Mitogen Activated Protein Kinases). La voie des MAPKinases régule la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (*Figure 1*). La protéine BRAF est codée par le gène *BRAF* situé sur le chromosome 7. Dans le mélanome, la mutation *BRAFV600E* de ce gène est la plus fréquemment identifiée (90% des mutations *BRAFV600*), elle correspond au remplacement de la valine du codon 600 par un acide glutamique. Cette mutation a pour conséquence une modification conformationnelle de la protéine BRAF aboutissant à l'activation permanente et non régulée de la voie des MAPK, et donc la transduction constante d'un signal de prolifération cellulaire (4,5). Cette mutation pilote la transformation cancéreuse des cellules tumorales, mais n'est ni une condition suffisante, ni une condition nécessaire à l'oncogenèse mélanomateuse. D'autres mutations sont également associées à la survenue d'un mélanome, dont notamment les mutations dans les codons 11 et 13 du gène *c-KIT* et les mutations du codon 61 de *NRAS*.

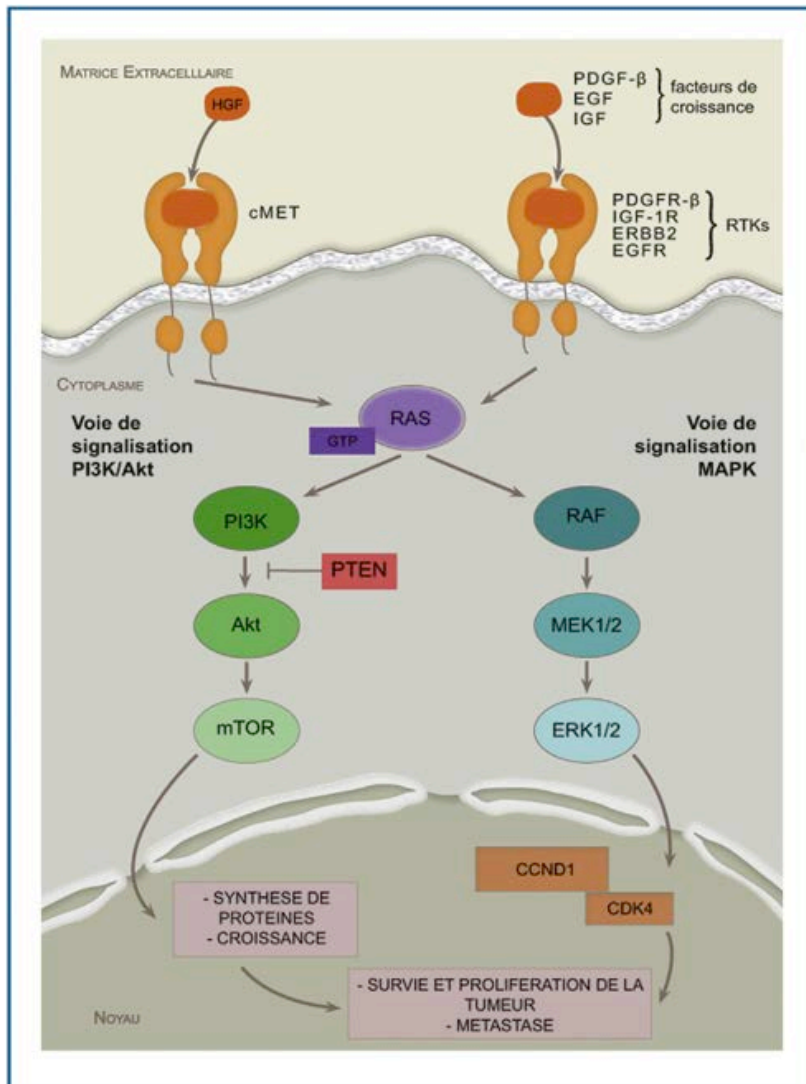


Figure 1 : Principales voies de signalisation impliquées dans le mélanocyte normal ou malin : la voie PI3K/AKT, à gauche et la voie des MAPKines, à droite.

Schéma extrait de Charles J, et al. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. Ann Dermatol Vénérol. 2014 Nov;141(11):671–81.

1.1.2. Inhibition de BRAFV600

a. Efficacité thérapeutique

Bien que le pronostic des patients ayant un mélanome porteur de la mutation *BRAFV600* ne soit pas significativement différent de celui des patients porteurs de mélanome dits « BRAF sauvages » (chez qui la mutation *BRAFV600* n'a pas été mise en évidence) (3), le mélanome métastatique avait un pronostic très sombre avant la mise sur le marché des inhibiteurs de BRAFV600 en 2011. Depuis 2011, l'utilisation des inhibiteurs de BRAFV600 a montré une

augmentation du taux de réponse objectif, un allongement de la survie sans progression (PFS = progression-free survival) et de la survie globale (OS = overall survival) en comparaison à la dacarbazine chez les patients porteurs de la mutation *BRAFV600* (6,7). Cette efficacité thérapeutique a significativement modifié le pronostic des formes métastatiques de mélanome muté *BRAFV600*.

b. Activation paradoxale de la voie des MAPKinases

L'inhibition de *BRAFV600* aboutit à une extinction du signal de prolifération transmis par la protéine d'aval ERK au noyau cellulaire porteur de la mutation *BRAFV600*, mais active la prolifération des cellules *BRAF* sauvages, cancéreuses ou non (8–11) (*Figure 2*). Cette activation paradoxale de la voie des MAPK dans les cellules ne portant pas la mutation *BRAFV600*, montrée notamment dans les kératinocytes mutés *HRAS* (12,13), est à l'origine du développement de proliférations kératinocytaires secondaires de type kérato-acanthomes, carcinomes épidermoïdes et papillomes cutanés (11,14–16). Les carcinomes épidermoïdes et les kérato-acanthomes sont retrouvés dans environ 14 à 26% des patients traités par vemurafenib, le plus souvent dans les 3 premiers mois du traitement (17). Ces effets secondaires sont un effet de classe et ont également été rapportés avec le dabrafenib (18) et l'encorafenib.

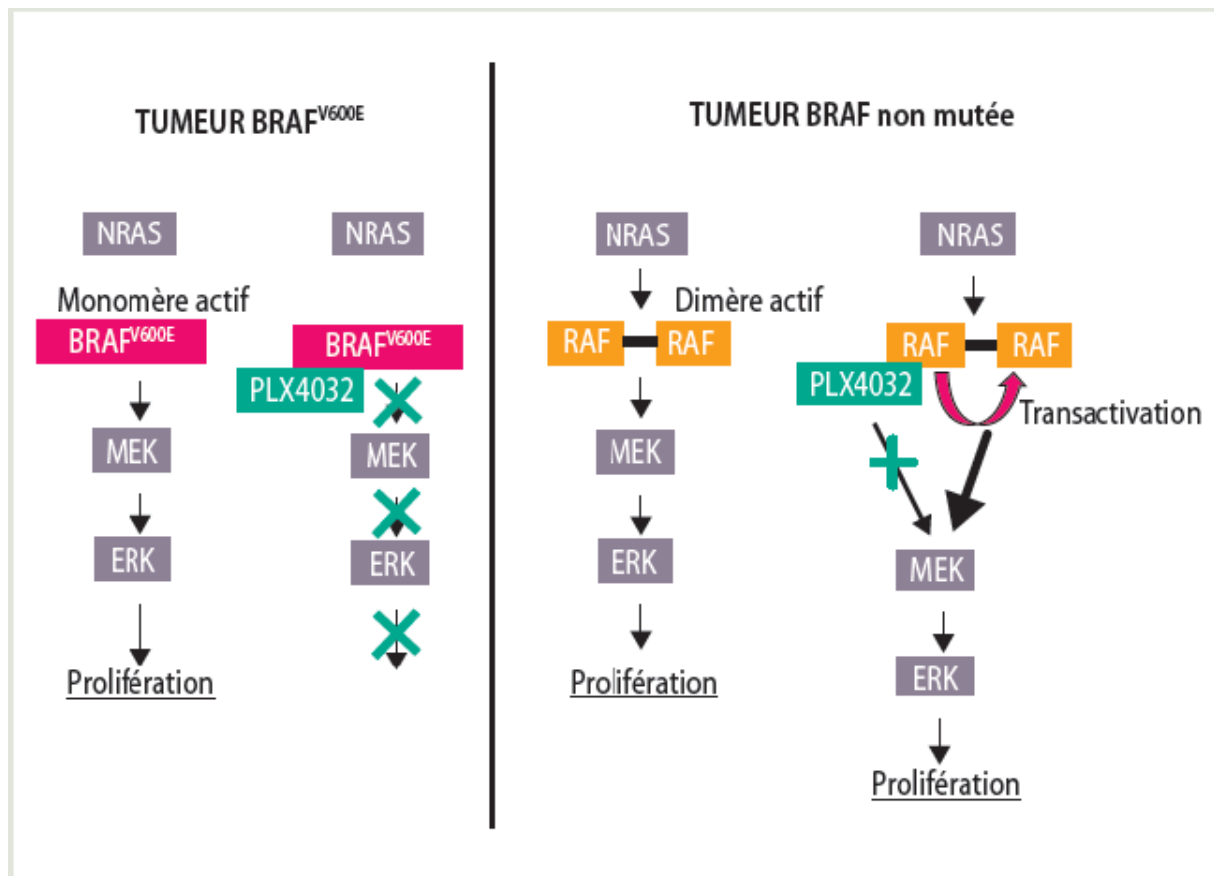


Figure 2 : Activation paradoxale de la voie des MAPKinases. En présence de la mutation *BRAFV600E*, il n’y a pas de dimérisation de BRAF, l’inhibiteur de BRAF (PLX4032 = vemurafenib) se lie au monomère, qu’il inhibe, bloquant ainsi la transmission du signal à la chaîne d’aval (protéines MEK et ERK). Dans les cellules non mutées, l’activation de NRAS entraîne la dimérisation de RAF (homodimérisation BRAF ou hétérodimérisation impliquant ARAF, BRAF et CRAF). La liaison de l’inhibiteur de BRAF à l’une des protéines du dimère non mutée entraîne une transactivation du partenaire de dimérisation et la transmission d’un signal d’activation aux protéines d’aval. Ainsi, en l’absence de mutation *BRAFV600*, les inhibiteurs *BRAFV600* entraînent l’activation paradoxale des cellules tumorales.

Schéma extrait de C. Longvert, L. Larue. *BRAF : biologie et fonction. Correspondances en Onco-Théranostic – Vol.I – n°1 – janvier-février-mars 2012*

c. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs BRAFV600

La majorité des patients développent un échappement thérapeutique avec une médiane de 6 à 7 mois (8,19,20). Plusieurs mécanismes de résistances ont été décrits (9,21). Les résistances aux inhibiteurs de BRAFV600 sont schématiquement séparées en 2 groupes : les résistances acquises et les résistances primaires. Les résistances acquises (Figure 3) concernent les patients traités par inhibiteurs de BRAFV600 présentant une réponse objective initiale au traitement puis une rechute. Les résistances intrinsèques concernent les patients présentant un

échec thérapeutique initial sans constatation d'une réponse thérapeutique à l'introduction du traitement par inhibiteur de BRAFV600. Les résistances acquises sont préférentiellement en rapport avec une ré-activation secondaire de la voie des MAPKinases, qui survient par le fait d'un rétro-contrôle positif de la protéine MEK sur la protéine NRAS, à l'origine d'une hétérodimérisation et d'une transactivation de ARAF et CRAF, qui outrepassent l'inhibition médicamenteuse de BRAFV600. D'autres mécanismes ont également été décrits : acquisition de mutations acquises de MEK, sélection clonale d'un contingent tumoral BRAF sauvage, activation de la protéine MEK par la protéine COT, activation paradoxale de la voie Pi3K-AKT.

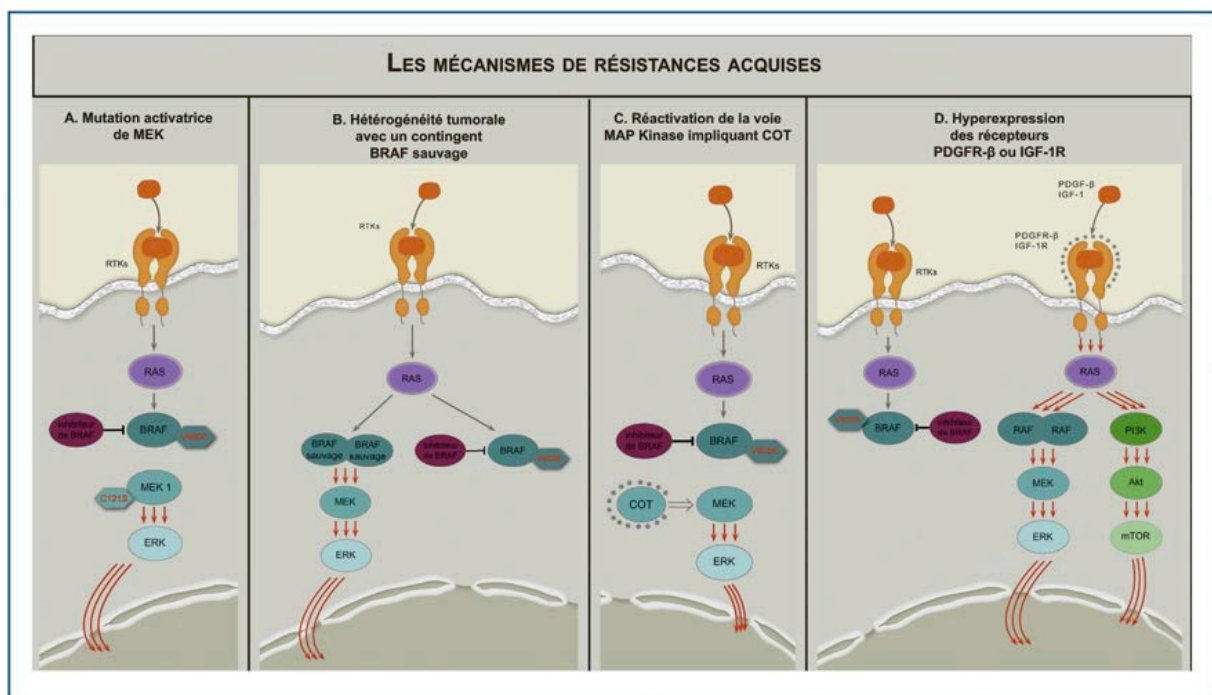


Figure 3 : Exemples de mécanismes de résistances acquises aux inhibiteurs de BRAFV600

Schéma extrait de Charles J, et al. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2014 Nov;141(11):671–81.

1.1.3. Double inhibition de la voie des MAPKinases

a. Efficacité

L'identification des mécanismes de résistance secondaire aux inhibiteurs BRAFV600 a conduit au développement de stratégies thérapeutiques impliquant l'utilisation combinée

d'inhibiteurs spécifiques de la protéine MEK. L'association des inhibiteurs de BRAFV600 et des inhibiteurs de MEK a démontré une augmentation significative de la survie sans progression et de la survie globale des patients porteurs d'un mélanome muté *BRAFV600* avancé, en comparaison à l'inhibiteur de BRAF en monothérapie.

L'étude CoBRIM, concernant les patients traités par vemurafenib (VEMU, BRAFi) + cobimetinib (COBI, MEKi), rapportait un taux de réponse global à 70%, une médiane de survie sans progression à 12,3 mois et de survie globale à 22,3 mois (22,23). Des résultats similaires étaient également rapportés dans l'étude COMBI-D pour les patients traités par dabrafenib et trametinib, avec un taux de réponse global à 64%, une médiane de survie sans progression à 11,4 mois et de survie globale à 25,1 mois (19,24,25).

Plus récemment, une mise à jour des données à 3 ans de l'étude COMBI-D rapportait une survie sans progression à 22% et une survie globale à 44% (26), soulignant une possible efficacité de longue durée de l'association inhibiteur de BRAF (BRAFi) et inhibiteur de MEK (MEKi) chez ces patients.

Cette stratégie de combinaison thérapeutique ne peut cependant s'entendre que comme une stratégie de combinaison initiale, l'ajout de l'inhibiteur MEK après échappement thérapeutique n'apportant pas d'augmentation cliniquement significative de la survie des patients (PFS médiane après ajout d'un inhibiteur MEK après échappement à une monothérapie par inhibiteur BRAFV600 proche de 4 semaines) (27,28).

b. Tolérance

Fait rare, la double inhibition BRAF+MEK a non seulement amélioré l'efficacité thérapeutique, mais également amélioré la tolérance globale du régime thérapeutique. Les études de phase 1 ont donc montré une meilleure tolérance du traitement, portant essentiellement sur une diminution des lésions prolifératives kératinocytaires induites par l'activation paradoxale de HRAS (27,29). Cette amélioration de la tolérance s'est également traduite par une amélioration de la qualité de vie retrouvée chez les patients traités par la double inhibition BRAFV600 et MEK (30).

1.2.Stratégie thérapeutique

L'association BRAFi+MEKi est devenue la première ligne de traitement des patients ayant un mélanome métastatique muté *BRAFV600*.

Cependant, les résultats thérapeutiques observés avec les inhibiteurs de checkpoint immunologiques chez les patients porteurs de mélanome métastatique indépendamment de la mutation *BRAFV600* bousculent la théorie actuelle de l'étagement thérapeutique chez les malades porteurs d'un mélanome métastatique muté *BRAFV600*. L'ajustement de la stratégie thérapeutique reste une question ouverte, et les critères de choix des traitements de première ligne ne font pas l'objet d'un consensus net.

Les inhibiteurs de checkpoints actuellement disponibles en pratique courante pour le traitement du mélanome sont les inhibiteurs du PD-1 (Programmed Death 1) et les inhibiteurs du CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4). Les inhibiteurs du PD-1 ont montré leur supériorité par rapport aux inhibiteurs du CTLA-4 (31,32) et sont utilisés en première ligne chez les patients ayant un mélanome métastatique non muté *BRAFV600*. Ils sont habituellement utilisés en deuxième ligne chez les patients mutés *BRAFV600*. Les anti-PD-1 ont un taux de réponse global semblant plus faible que celui observé avec la double inhibition BRAF+MEK. Cependant aucune étude de comparaison frontale de ces 2 stratégies thérapeutiques n'a été réalisée, et les taux de PFS et d'OS à 2 ans semblent comparables (*Figure 4*).

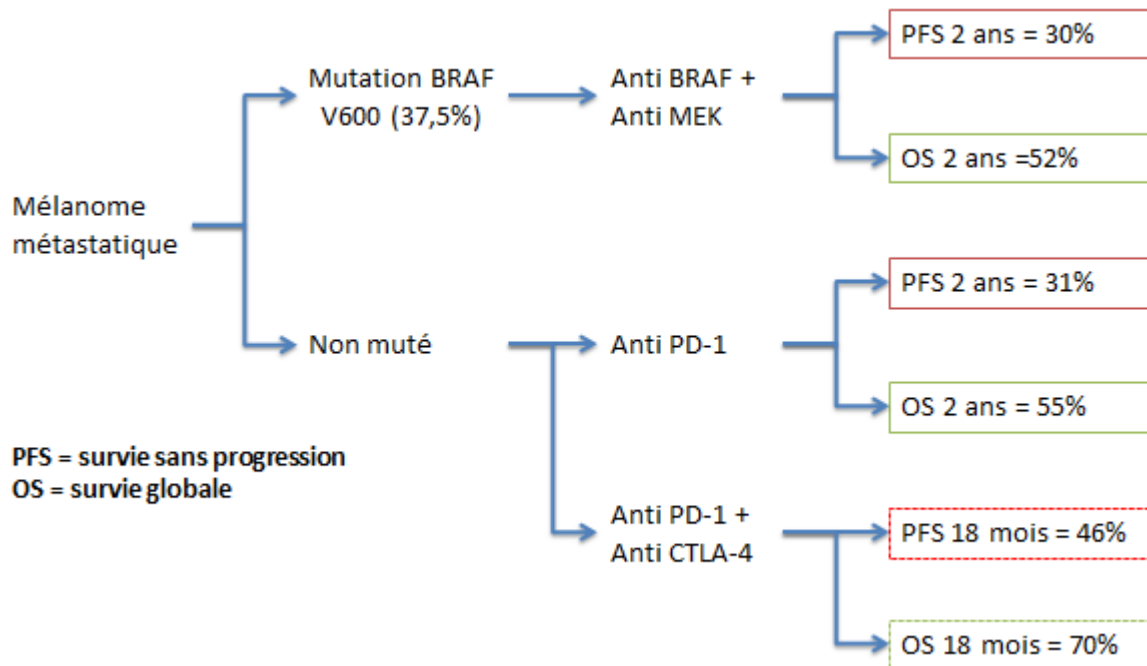


Figure 4: Représentation schématique de l'efficacité attendue des différentes stratégies thérapeutiques envisageables pour les patients porteurs d'un mélanome muté *BRAFV600*.

La caractérisation du mode d'échappement et du devenir des patients présentant une résistance secondaire aux inhibiteurs BRAFV600+MEK pourrait aider à mieux déterminer, en pratique courante, le choix de traitement de première ligne chez les patients porteurs d'un mélanome muté *BRAFV600*. En particulier, la réponse thérapeutique aux traitements ultérieurs à l'association d'inhibiteurs BRAFV600 + MEK est un critère jusqu'à présent inconnu. Les données concernant le profil clinico-radiologique d'échappement tumoral pourraient également aider à mieux déterminer les stratégies de suivi thérapeutique et fournir des pistes d'évaluation médico-scientifique à mener pour mieux comprendre les mécanismes intimes qui aboutissent à l'échappement thérapeutique. Elles sont cependant très peu décrites.

De manière à répondre à cette question, nous avons conduit une étude rétrospective descriptive dans notre centre, portant sur une cohorte de 52 patients qui avaient reçu l'association inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK.

II. MATERIEL ET METHODES

1.1. Objectifs

1.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les caractéristiques de l'échappement thérapeutique ; définies par le patron métastatique à l'échappement, la cinétique de la maladie et la réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques, chez les patients dont le mélanome métastatique n'était plus contrôlé par l'association BRAFi+MEKi.

1.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la double inhibition BRAFV600 et MEK utilisée en vie réelle chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique muté *BRAFV600*.

1.2. Critères de mesure

1.2.1. Critères principaux

Tout d'abord, pour répondre à l'objectif principal, nous avons précisé les différentes caractéristiques de l'échappement thérapeutique et la manière de les évaluer :

- **Le patron métastatique à l'échappement** correspondait à la description des manifestations clinico-radiologiques de la progression de la maladie. L'évaluation tumorale de la progression de la maladie était réalisée selon les critères radiologiques RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) puis adaptée selon le jugement global du clinicien en charge du traitement. Le patron métastatique à l'échappement était divisé en 3 groupes selon la localisation des métastases : métastases cérébrales versus métastases extra-cérébrales. Le groupe A comprenait les patients avec métastases uniquement cérébrales, le groupe B comprenait les patients

avec métastases cérébrales et extra-cérébrales et enfin le groupe C comprenait les patients avec métastases uniquement extra-cérébrales.

- **La cinétique de la maladie** était divisée en temps jusqu'à progression de la maladie et en survie après progression. Cela était évalué uniquement chez les patients qui progressaient, c'est à dire qui étaient en échappement thérapeutique. Le temps jusqu'à progression était défini comme le délai entre l'introduction de l'inhibiteur BRAFV600 et la première progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. La survie après progression correspondait au délai entre la première progression de la maladie et le décès.
- **La réponse aux traitements après échappement** était caractérisée par : la description du traitement (classe thérapeutique, posologie, nombre de cycles), le taux de réponse et la qualité de la réponse thérapeutique également évaluée par les critères RECIST 1.1. La réponse thérapeutique était divisée en 4 types de réponses : progression de la maladie (PD = progression disease), stabilité de la maladie (SD = stable disease), réponse partielle (PR = partial response) et réponse complète (CR = complete response).

1.2.2. Critères secondaires

Pour répondre aux objectifs secondaires :

- Nous avons évalué l'efficacité de l'association BRAFi+MEKi utilisée en profil de vie réelle, en mesurant, dans l'ensemble de la population de notre étude, le taux de réponse, la survie sans progression (PFS = progression-free survival) et la survie globale (OS = overall survival). Le taux de réponse était défini comme le taux de patients présentant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) au traitement. La survie sans progression était définie comme le délai entre l'introduction de BRAFi et la survenue de la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. La survie globale était définie comme le temps entre l'introduction de BRAFi et la survenue du décès quelle qu'en soit la cause.
- Les effets indésirables de la double inhibition BRAFV600+MEK ont été évalués selon les critères CTCAE V4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) puis

séparés en deux catégories selon leur conséquence sur la conduite du traitement: effets indésirables limitants versus non limitants. Un effet indésirable était considéré comme limitant si par sa présence et/ou sa durée et/ou son vécu par le patient, il avait entraîné une interruption temporaire ou définitive du traitement quel que soit le grade de sévérité.

1.3.Schéma de l'étude

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective descriptive dans une cohorte de 52 patients traités par inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK pour un mélanome métastatique à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole sur une période de 12 mois.

1.4.Population de l'étude

Tous les patients ayant un mélanome métastatique portant la mutation *BRAFV600* et ayant reçu le cobimetinib en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans notre centre ont été inclus. L'ATU est une procédure qui permet la prescription d'un traitement qui a montré son efficacité dans des études cliniques de phase II à III mais dont le dossier de demande d'AMM n'a pas encore été instruit. Cette prescription se fait dans des conditions précises pour des patients qui doivent remplir des critères pré-établis.

Les patients avaient systématiquement reçu le cobimetinib en association à un inhibiteur de BRAFV600 (le vemurafenib, sauf pour les patients qui avaient présenté des effets indésirables sous ce traitement justifiant un relais par dabrafenib). En accord avec les critères de l'ATU, l'introduction du cobimetinib se faisait soit de façon concomitante à l'inhibiteur de BRAFV600, soit chez des patients déjà traités par BRAFi en monothérapie à la condition qu'il n'ait pas été constaté d'échappement thérapeutique, quelle que soit la durée antérieure de traitement par inhibiteur BRAFV600 en monothérapie.

1.5. Données recueillies

Pour chaque patient, les données ont été récupérées depuis leur dossier médical personnel informatisé à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole. Les données suivantes ont été recueillies :

- données démographiques : âge au diagnostic du mélanome, âge à la première métastase et sex ratio
- caractéristiques du mélanome primitif : indice de Breslow, ulcération, niveau de Clark, index mitotique, présence de la mutation BRAF et stadification de la maladie selon la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer)
- caractéristiques au début de la maladie métastatique : présence d'emblée de métastase(s) cérébrale(s), co-introduction BRAFi et MEKi, délai entre le diagnostic du mélanome primitif et la première métastase, délai entre la première métastase et l'introduction du traitement BRAFV600 inhibiteur
- les données concernant le patron métastatique, la cinétique de la maladie, les effets indésirables, le type de traitement de deuxième ligne et la réponse aux deuxièmes lignes dont les détails sont cités ci-dessus.

1.6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism 6.0 (Graphpad, La Jolla, CA, USA). Les variables quantitatives étaient représentées par leur moyenne [intervalle de confiance 95%] ou leur médiane [écart interquartile = EI] selon leurs distributions dans la population à l'étude. Les variables qualitatives étaient représentées par des pourcentages des données analysées. Les données de survie étaient représentées par les courbes de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été comparées par le test du log-rank, la comparaison des variables descriptives en sous groupes a été faite en utilisant soit le test du CHI², soit le test de Mann-Whitney avec un risque alpha de 5%. Tous les tests étaient bilatéraux.

L'analyse a été menée en intention de traiter.

Les données de survie des patients qui n'avaient pas présenté de progression de leur maladie sous inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK ont été censurées à la date de la fin de l'analyse soit janvier 2017. Pour les patients perdus de vue la dernière observation a été reportée.

III. RESULTATS

1.1. Population

De avril 2015 à mai 2016, un total de 53 patients présentant un mélanome métastatique muté *BRAFV600* ont été traités par COBI en association avec un inhibiteur de *BRAFV600*. Pour un patient, le traitement avait été décidé à notre institution mais l'initiation et le suivi ont été réalisés par une autre équipe dans un autre centre. Ce patient a été exclu de l'analyse. L'étude a donc été conduite sur une cohorte de 52 patients.

La plupart des patients étaient des hommes, l'âge médian au diagnostic du mélanome métastatique était de 60,7 ans [EI : 51,4-69,2]. L'introduction de la double inhibition *BRAFV600*+*MEK* a été faite pour un stade M1c de la classification AJCC dans 75% des cas. Une proportion de 19% des patients présentaient des métastases cérébrales avant l'introduction du traitement.

Tous les mélanomes portaient la mutation *BRAFV600*. Parmi elles, 84,6% étaient des mutations *BRAFV600E*.

Pour 59,6% des patients, *BRAF*i et *MEK*i ont été introduits simultanément. Pour 40,4% des patients, *MEK*i a été introduit alors qu'ils prenaient déjà l'inhibiteur de *BRAFV600* en monothérapie mais sans notion d'échappement thérapeutique avant l'introduction du COBI.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au début de l'étude

Caractéristiques	Patients
Sex ratio – H/F.	1.36
Médiane de l'âge à la première métastase – ans [EI]	60.7 [51.4-69.2]
Médiane du Breslow (n=46) - mm [EI]	3 [2.1-4,4]
Médiane du Clark (n=38) – n = [EI]	4 [3-4]
Ulcération (n=40) - %	65%
Index mitotique (n=26) – n = [EI]	4 [2-12]
Stade AJCC avant l'introduction de l'inhibiteur de BRAFV600 – n =	
III c	13
IV (M1a-c)	39
Sous-types de mutation BRAFV600 – n =	
V600E	44 (84,6%)
V600K	7
V600R	1
Délai entre le diagnostic du mélanome et la première métastase – mois [EI]	6,5 [0-22]
Délai entre la première métastase et l'introduction du traitement BRAFV600 inhibiteur- mois [EI]	11 [5-23]
Présence de métastase cérébrale avant l'introduction du traitement (n=52) – n =	10
Cointroduction de la double inhibition BRAF+MEK (n= 52) - %	59,6%

EI : écart interquartile ; n : nombre ; H : homme ; F : femme

1.2. Manifestations clinico-radiologiques de l'échappement thérapeutique : patron métastatique

L'échappement thérapeutique a été observé chez 31/52 patients (59,6%) traités par la double inhibition BRAFV600+MEK avec un suivi médian de 13 mois [EI : 10-19,5].

Parmi les patients qui progressaient, 22/31 (70,9%) avaient une récurrence du mélanome qui touchait le SNC dont 18/31 (58%) qui était exclusivement intracrânienne.

Sur les 22 patients avec échappement cérébral, 14 patients avaient plus de 3 métastases cérébrales et 13 patients étaient symptomatiques sur leur(s) métastase(s) cérébrale(s).

Tableau 2 : Description du patron métastatique des 31 patients qui présentaient un échappement thérapeutique sous inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK

Patron métastatique à l'échappement thérapeutique (n = 31) :	n =
Groupe A (exclusivement intracrânien)	18
Groupe B (intra et extra-crânien)	4
Groupe C (exclusivement extra-crânien)	9
Masse tumorale intracrânienne (n = 22) :	n =
≤ 3 métastases	8
> 3 métastases	14
Diamètre de la plus large lésion cérébrale (n = 22) :	n =
≤ 1 cm	9
1-3 cm	11
> 3 cm	2
Masse tumorale extra cérébrale (nombre d'organes atteints); (n = 13):	n =
1 organe	4
1-3 organes	5
> 3 organes	4

1.3. Cinétique de la maladie et réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques

Pour les 31 patients avec échappement thérapeutique, la médiane du temps jusqu'à progression était de 8 mois [EI : 5,75-12,6] et la médiane de la survie après progression était seulement de 2 mois [EI : 1-6] (*Figure 5 c,d*).

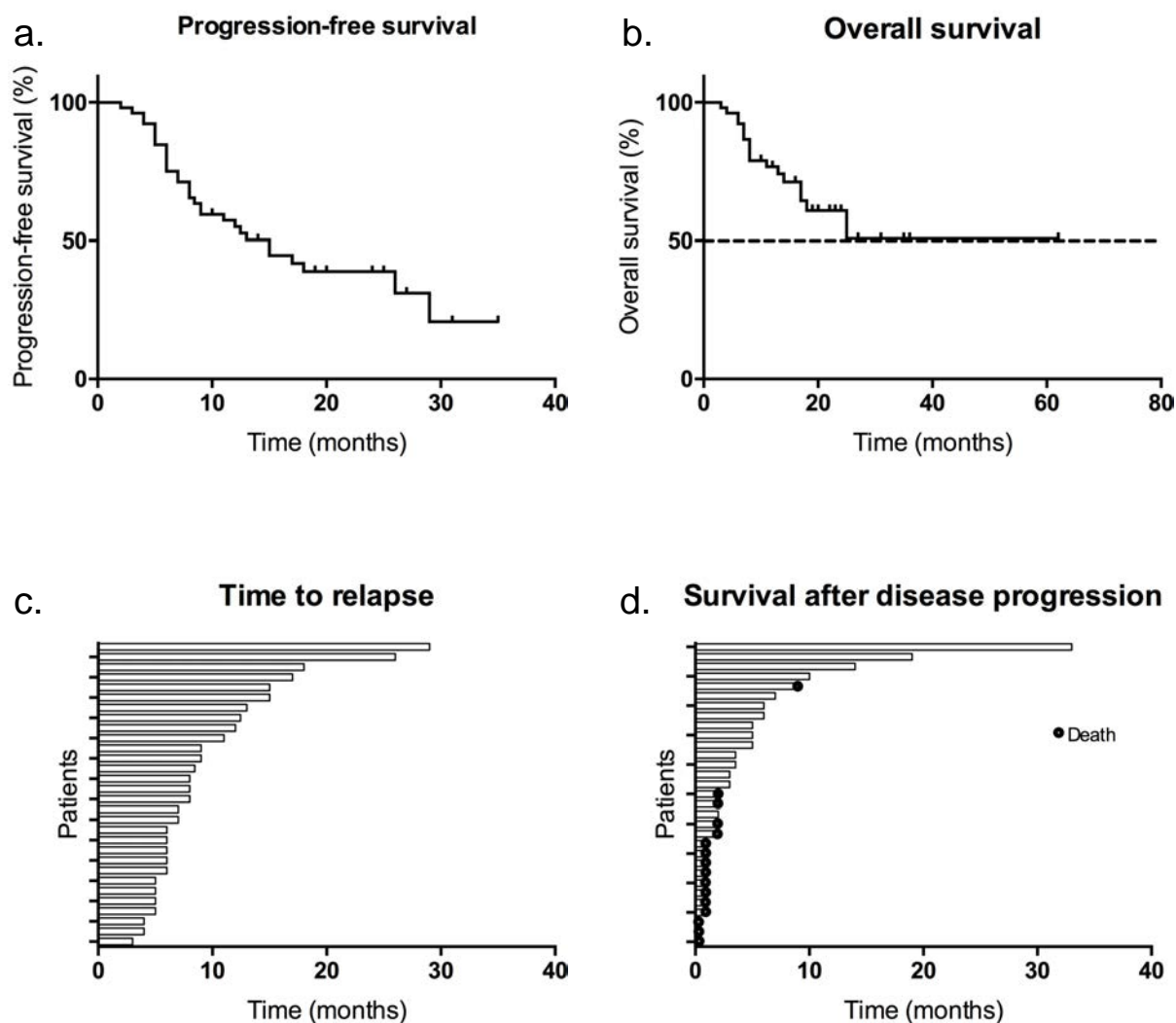


Figure 5 : Survie sans progression, survie globale et cinétique de la maladie à l'échappement thérapeutique. Les résultats de PFS (a) et OS (b) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier, en intention de traiter pour tous les patients traités par BRAFi+MEKi à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse sur un suivi médian de 11 mois [EI : 7,75-17].

Les Swimmer Plot montrent le temps jusqu'à progression (c) et la survie après progression (d) chez les 31 patients qui ont eu un échappement thérapeutique.

Au total, 16 patients étaient décédés du fait d'une progression de leur maladie dont 8 patients (26%) avant de pouvoir accéder à une deuxième ligne de traitement. 22 patients avec échappement thérapeutique ont reçu une deuxième ligne thérapeutique, principalement par immunothérapie. En effet, 17/22 patients ont été traités par anti PD-1. Seulement un patient a poursuivi la double inhibition BRAF+MEK malgré la progression intracérébrale de sa maladie grâce à une réponse complète suite à un traitement par radiothérapie stéréotaxique. Parmi les 22 patients qui avaient reçu une deuxième ligne thérapeutique, sept ont présenté une réponse objective (réponse complète ou partielle) et un présentait une stabilité de sa maladie. De plus, ces quelques réponses objectives étaient observées dans le groupe de patients avec métastases exclusivement extra cérébrales (*Figure 6*).

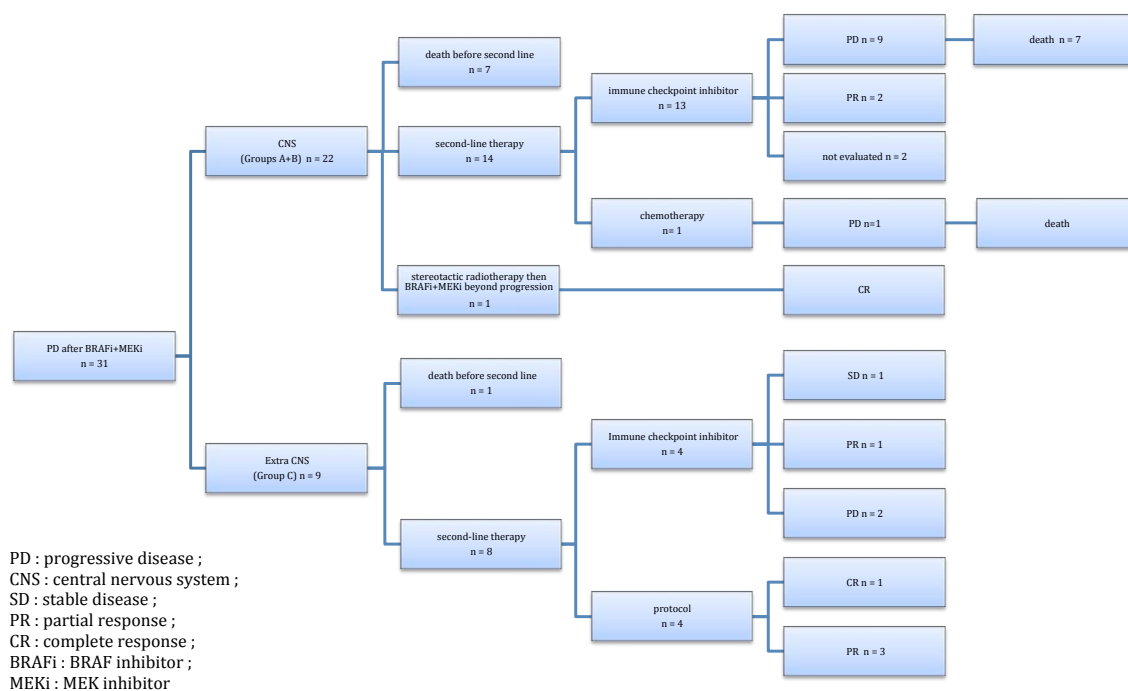


Figure 6 : Réponses thérapeutiques aux traitements de deuxième ligne.

1.4. Efficacité de l'association BRAFi et MEKi utilisée en profil de vie réelle

Parmi les 52 patients inclus dans notre étude, le taux de réponse au traitement par inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK était de 86,5%. La médiane de survie sans progression était de 11 mois [EI : 6,25-18] (*Figure 5a*) et la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse [EI : 10-NR] (*Figure 5b*) sur un suivi médian de 13 mois [EI: 10-19,5].

Au total, 39/52 patients (75%) traités par BRAFi+MEKi avaient interrompu le traitement avec une durée médiane de 11 mois ; dont 30 patients pour progression de la maladie, 4 patients pour effets indésirables sans échappement thérapeutique ; 3 patients avaient interrompu le traitement pour choix personnels ; et 2 patients étaient décédés d'une autre cause que leur maladie (choc septique et encéphalite post-radique)

1.5. Sécurité la double inhibition BRAF et MEK utilisée en profil de vie réelle

Des effets indésirables ont été identifiés chez 37 patients dont 21 étaient limitants. Les effets indésirables les plus fréquents étaient cutanés, digestifs et ophtalmologiques. Des toxicités de grade 3 et 4 ont été retrouvées chez 19 patients (36,5%). Aucun décès n'a été rapporté en lien avec un effet indésirable.

Tableau 3 : Résumé des effets indésirables

Effet indésirable (organe atteint)	Tout grade confondu	Grade 3-4
Cutané	23	6
Général	14	6
Digestif	16	2
Ophthalmologique	12	3
Musculaire et Ostéo-articulaire	9	1
Cardiaque (FEVG)	5	4
Système nerveux périphérique	2	0
Pulmonaire	1	0
Biologique	5	2

IV. DISCUSSION

Notre étude montre que les patients traités par l'association inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK pour un mélanome métastatique muté *BRAFV600* présentent un échappement thérapeutique principalement intracrânien multi-métastatique avec un pronostic sombre et une survie très courte. A notre connaissance, ces résultats sont très peu décrits dans la littérature.

Une récente méta-analyse réalisée par Long GV et al. (33) comprenant 617 patients traités par inhibiteurs de BRAFV600 et MEK dans le cadre des essais de phase I-III a rapporté que 61,4% de ces patients avaient un échappement thérapeutique dont 27% avec de nouvelles métastases cérébrales et 16% avec un décès rapide après progression de la maladie. Ces résultats sont discordants par rapport aux nôtres, puisque la grande majorité de nos patients présentaient un échappement intracérébral et que 26% n'avaient pas le temps d'accéder à une deuxième ligne thérapeutique du fait d'un décès rapide après échappement.

D'autre part, en accord avec nos résultats, cette analyse montre le mauvais pronostic des patients présentant une progression intracérébrale de leur maladie. Ces différences retrouvées entre notre étude et celle de Long GV et al. peuvent être expliquées par la différence des populations étudiées. Leurs résultats sont issus d'une méta-analyse comprenant des patients inclus dans des essais de phases I et III évaluant l'efficacité et la sécurité de la double inhibition BRAFV600 et MEK. Les patients inclus dans les essais thérapeutiques doivent remplir de nombreux critères d'inclusion restrictifs et sélectifs. Par exemple, les patients avec des métastases cérébrales ou avec un indice de performance OMS altéré sont exclus des essais, ce qui entraîne un biais par rapport aux patients recevant le traitement en conditions de vie réelle.

Il a été rapporté précédemment, que l'utilisation d'un inhibiteur BRAFV600 en monothérapie entraînait chez les patients une maladie plus agressive après l'échappement thérapeutique avec un pronostic réservé (34–36). Cependant, aucun patron métastatique particulier n'a été décrit à notre connaissance. Particulièrement, on ne retrouve pas de progression intracérébrale prédominante chez les patients traités en monothérapie par BRAFi, avec une proportion de 25% de patients qui développent des métastases cérébrales à l'échappement (37). Cette proportion est de 71% dans notre étude.

Ces résultats peuvent trouver une explication, au moins en partie, dans le fait que les inhibiteurs de BRAFV600 et MEK sont des substrats des protéines P-gp et BCRP. Ces protéines sont des transporteurs majeurs, situés au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), impliqués dans l'efflux actif hors du SNC de substances potentiellement toxiques. Ces

substances, comme les inhibiteurs de BRAF et de MEK ont une faible distribution intracérébrale (38–41). Nous pouvons imaginer que le SNC soit un sanctuaire dans lequel les métastases seraient protégées par la BHE et résisteraient aux traitements. Mais devant le pronostic réservé des métastases cérébrales, de nouvelles études ciblant ces populations semblent nécessaires.

La réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques après un échappement aux inhibiteurs de BRAFV600 et MEK n'est pas bien décrite. Les résultats des essais de phase III concernant l'évaluation de cette association d'inhibiteurs, quel que soit l'essai, ont montré que les patients randomisés dans le bras avec inhibiteur de BRAFV600 en monothérapie étaient plus enclin à recevoir un nouveau traitement après échappement thérapeutique contrairement au groupe avec association inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK (19,24). Cependant la réponse à ces traitements de deuxième ligne n'a pas été rapportée. A notre connaissance, notre étude est la première à rapporter la réponse aux traitements de deuxième ligne chez les patients avec mélanome métastatique dont la maladie progresse sous BRAFi+MEKi. Seulement 8/31 patients dans notre analyse avaient montré un contrôle de leur maladie sous deuxième ligne thérapeutique, ce qui confirme le caractère très agressif du mélanome métastatique après l'échappement aux thérapies ciblées.

Bien que notre travail ait porté sur des patients non sélectionnés, les données concernant la survie sans progression et de la survie globale sont concordants avec ceux des essais de phase 3 (19,22,24,33). Nos résultats confirment l'efficacité des inhibiteurs de BRAFV600 et MEK, en situation de vie réelle, chez les patients mutés *BRAFV600* non sélectionnés.

Notre étude présente plusieurs limitations de par son caractère rétrospectif, monocentrique et son faible effectif de patients, notamment des biais d'information liés aux données recueillies dans les dossiers informatisés des patients de notre Institut, aux données manquantes et aux erreurs de classification des données, qui pourraient avoir sous-estimé l'incidence des effets indésirables, cependant, notre reclassification secondaire en 2 catégories corrélées avec le maintien du traitement permettait de fiabiliser l'évaluation de l'impact des toxicités sur la poursuite du traitement.

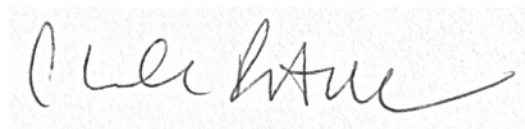
V. CONCLUSION

Notre étude montre que les patients traités par l'association inhibiteur de BRAFV600 et inhibiteur de MEK, présentent une maladie plus agressive à l'échappement avec un pronostic sombre lié à de multiples métastases cérébrales et un faible taux de réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques. Devant l'émergence des inhibiteurs de checkpoints la question de la stratégie thérapeutique de première ligne chez les patients ayant un mélanome métastatique porteur de la mutation BRAFV600 se pose.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ



VI. REFERENCES

1. McArthur GA, Ribas A. Targeting Oncogenic Drivers and the Immune System in Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 1;31(4):499–506.
2. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47.
3. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239–46.
4. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig*. 2010;II(1).
5. Millington GWM. Mutations of the BRAF gene in human cancer, by Davies et al. (*Nature* 2002; 417: 949–54). *Clin Exp Dermatol*. 2013 Mar 1;38(2):222–3.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16.
7. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jul 28;380(9839):358–65.
8. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):772–4.
9. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 Nov;141(11):671–81.
10. Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010 Mar 18;464(7287):427–30.
11. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(9):809–19.
12. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS Mutations Are Associated With the Development of Cutaneous Squamous Cell Tumors in Patients Treated With RAF Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):316–21.
13. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012; 366(3):207–15.
14. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jun;24(6):1691–7.
15. Robert C, Arnault J-P, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma: *Curr Opin Oncol*. 2011 Mar;23(2):177–82.
16. Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, Le Q, Rose MJ, Vonderfecht S, et al. Selective and Potent Raf Inhibitors Paradoxically Stimulate Normal Cell Proliferation and Tumor Growth. *Mol Cancer Ther*. 2010 Aug 1;9(8):2399–410.
17. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436–44.
18. King AJ, Arnone MR, Bleam MR, Moss KG, Yang J, Fedorowicz KE, et al. Dabrafenib; Preclinical Characterization, Increased Efficacy when Combined with Trametinib, while BRAF/MEK Tool Combination Reduced Skin Lesions. Smalley K, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jul 3;8(7):e67583.

19. 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*. 2015 Jan;372(1):30–9.
20. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired Resistance and Clonal Evolution in Melanoma during BRAF Inhibitor Therapy. *Cancer Discov*. 2014 Jan 1;4(1):80–93.
21. Manzano JL, Layos L, Bugés C, de los Llanos Gil M, Vila L, Martínez-Balibrea E, et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med*. 2016 Jun;4(12):237–237.
22. 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*. 2016 Sep;17(9):1248–60.
23. 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*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
24. 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*. 2015 Aug 1;386(9992):444–51.
25. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877–88.
26. Flaherty K, Davies MA, Grob JJ, Long GV, Nathan PD, Ribas A, et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl; abstr 9502).
27. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF V600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):954–65.
28. Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, Hamid O, Gajewski T, Daud A, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr 9020).
29. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(18):1694–703.
30. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389–98.
31. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
32. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl; abstr 9504).
33. Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1743–54.
34. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et

al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014 Jun 1;120(11):1695–701.

35. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*. 2012 May 28;10:107.

36. Ascierto PA, Simeone E, Grimaldi AM, Curvietto M, Esposito A, Palmieri G, et al. Do BRAF inhibitors select for populations with different disease progression kinetics? *J Transl Med*. 2013 Mar 8;11:61.

37. Kim KB, Flaherty KT, Chapman PB, Sosman JA, Ribas A, McArthur GA, et al. Pattern and outcome of disease progression in phase I study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15_suppl):8519.

38. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Dudek AZ, Elmquist WF. Mechanisms limiting distribution of the threonine-protein kinase B-RaF(V600E) inhibitor dabrafenib to the brain: implications for the treatment of melanoma brain metastases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 Mar;344(3):655–64.

39. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Sane R, Elmquist WF. Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) on the brain distribution of a novel BRAF inhibitor: vemurafenib (PLX4032). *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Jul;342(1):33–40.

40. Vaidhyanathan S, Mittapalli RK, Sarkaria JN, Elmquist WF. Factors influencing the CNS distribution of a novel MEK-1/2 inhibitor: implications for combination therapy for melanoma brain metastases. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2014 Aug;42(8):1292–300.

41. Choo EF, Ly J, Chan J, Shahidi-Latham SK, Messick K, Plise E, et al. Role of P-glycoprotein on the brain penetration and brain pharmacodynamic activity of the MEK inhibitor cobimetinib. *Mol Pharm*. 2014 Nov 3;11(11):4199–207.

Annexe 1 : Critères RECIST 1.1

La méthode de référence d'évaluation des traitements est basée sur la mesure de la taille des lésions. Afin de simplifier et d'uniformiser les critères d'évaluation des essais cliniques, les organismes européen, américain et canadien de recherche sur le cancer ont défini, en 2000, les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ces critères ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides et se basent sur la mesure du plus grand diamètre des lésions tumorales d'un patient. Les critères RECIST ont fait l'objet d'une actualisation début 2009, la nouvelle version est appelée « version 1.1 » :

Critères RECIST version 1.1

Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

"New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; Eur J Cancer , 45 (2009) 228 –247.

Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ♦ ≥ 10 mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ♦ ≥ 10 mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- ♦ 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- ♦ Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe ≥ 15 mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est ≥ 10 mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur *plus petit axe*.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée

Lésions osseuses :

- ◆ l'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses
- ◆ Les lésions osseuses de type lytique ou de type mélangé lytique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

Lésions kystiques :

- ◆ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)
- ◆ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut. Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférablement choisies comme lésion cible.

Lésions préalablement traitées localement :

- ◆ Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.

Annexe 2 : Stadification de la sévérité des effets indésirables selon la classification NCI CTCAE V4.0.

Grade 1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'EI

*Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

**Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

D'après Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 May28,2009

Annexe 3 : Soumission de l'étude en avril 2017 à l'European Journal of Cancer

Accusé de réception de soumission :

Thank you for your submission entitled "Characterization and outcomes of disease progression in 52 patients treated with BRAF-V600 plus MEK inhibitors for advanced melanoma" has been received by the European Journal Of Cancer

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/ejc/>.

Your username is: meyer.n@chu-toulouse.fr If you need to retrieve password details please go to: http://ees.elsevier.com/ejc/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Regards

Yours sincerely

EJC Editorial Office

European Journal Of Cancer

Characterization and outcomes of disease progression in 52 patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors for advanced melanoma.

Authors:

Philippine Lucas^a, Serge Boulinguez^a, Vincent Sibaud^a, Loïc Mourey^b, Laurence Lamant^c, Carle Paul^a, Nicolas Meyer^a

Affiliations:

a: Dermatology, Paul Sabatier Toulouse III University, Larrey Hospital and Toulouse University Institute of Cancer, 24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex, France

b: Medical Oncology, Toulouse University Insitute of Cancer, 1 rue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex, France

c: Pathology, Paul Sabatier Toulouse III University, Larrey Hospital and Toulouse University Institute of Cancer, 1 rue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex, France

Corresponding author:

Prof. N. Meyer, MD, PhD

e-mail: meyer.n@chu-toulouse.fr

Address: Dermatologie, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24 chemin de pourville, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex, France.

Funding sources: This research did not receive any specific funding from any agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Cobimetinib was provided free by Roche during the period of *autorisation temporaire d'utilisation*.

Conflicts of interest:

Nicolas Meyer has worked as an investigator, and/or consultant, and/or speaker ,and/or received research grants from BMS, MSD, Roche, GsK, Novartis, Amgen, Pierre Fabre.

Vincent Sibaud has worked as an investigator, and/or consultant, and/or speaker, and/or received research grants from: Roche, BMS.

Serge Boulinguez, Loic Mourey, Laurence Lamant, Carle Paul have no conflicts of interest that could interfere with the topic of this paper.

ABSTRACT

Background : The combination of BRAFV600 inhibitor and MEK inhibitor had significantly improve progression-free and overall survival in patients with BRAF mutant metastatic melanoma. However, clinical-radiological characterization and outcome of disease progression of those patients remain poorly described.

Methods : We conducted a retrospective descriptive analysis in a cohort of 52 patients treated with BRAFV600 and MEK inhibitors for advanced melanoma at our institution over a 12-months period. The aim of the study was to characterize disease progression; defined as metastatic pattern, disease kinetics and response to further-line treatment; in melanoma patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors who displayed disease progression. The evaluation of efficacy and safety were secondary endpoints.

Results : Disease progression was observed in 31/52 (59.6%) patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitor. For 22/31 (70.9%) progressors, recurrence of the melanoma involved the CNS; including 18/31 (58%) progressors with exclusive intra-cranial metastasis. A total of 16 patients died due to disease progression, including eight patients who died before induction of further line therapy. Among the 31 patients who displayed disease progression, the median time to recurrence was 8 months and the median survival after disease progression was 2 months.

Conclusion : Our study shows that for patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors, disease progression was aggressive and had a poor outcome. Most patients had CNS metastases and low rates of therapeutic response to any further lines of therapy.

Keywords: melanoma, BRAF, disease progression, cerebral, metastasis, efficacy, recurrence

Introduction

About 40-50% of melanoma carry *BRAFV600* mutations (1) among which the most common is *BRAFV600E*. This mutation leads to a permanent and uncontrolled activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway (2,3) resulting in tumour cell proliferation.

Since 2011, the use of BRAF inhibitor has dramatically improved progression-free and overall survival in patients with advanced BRAFV600 mutated melanoma (4,5).

However, resistance developed in a majority of patient, results in disease progression with in a median progression free survival of 6 to 7 months (6–8).

Most recently, the combination of BRAFV600 inhibitor and MEK inhibitor was developed to overcome disease progression and was shown to significantly improve progression-free and overall survival as compared to BRAFV600 inhibitor as given alone. In patients treated with vemurafenib + cobimetinib, the objective response rate was 70%, the median progression-free

survival was 12.3 months and the median overall survival was 22.3 months (9,10). In patients treated with Dabrafenib plus Trametinib results were almost similar, with an objective response rate of 64%, a median progression free survival of 11.4 months and a median overall survival of 25.1 months (6,11,12). The results of extended follow-up of the phase III randomized trial evaluating dabrafenib + trametinib showed a 3 years progression-free survival rate of 22% and 3 years overall survival rate of 44% (13).

As a consequence, the dual inhibition of BRAFV600 and MEK has emerged as a first-line treatment in patients with advanced BRAFV600 mutated melanoma. However, clinical-radiological characterization and outcome of disease progression of patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors remain poorly described. Since other frontline therapeutic strategy involving checkpoint inhibitors is available in such patients, these informations are of importance for clinicians. We conducted a retrospective descriptive analysis of patients treated with BRAFV600 + MEK inhibitors in a cohort of 52 patients in our center.

Method

Study design

We conducted a retrospective descriptive analysis in a cohort of 52 patients treated with BRAFV600 and MEK inhibitors for advanced melanoma at our institution over a 12-months period.

The aim of this study was to characterize disease progression; defined as metastatic pattern, disease kinetics and response to further-line treatments, in melanoma patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors but then had disease progression.

The secondary objective was to evaluate the efficacy and safety of BRAFV600 plus MEK inhibitor within a real-life setting.

Patients

Pro-tempore authorization for use (namely *autorisation temporaire d'utilisation* – ATU) of a treatment is a French specific procedure that allows prescription of a treatment that has shown significant efficacy, before labeling of the molecule. ATU is conducted as a cohort access to the treatment made under specific condition to patients that fulfill pre-established criteria.

All patients with BRAF-mutant metastatic melanoma included in the cobimetinib (cobi) ATU were identified. Patients systematically received cobimetinib associated with BRAFV600 inhibitor (vemurafenib, except for patients who displayed severe adverse events and were secondary switched to dabrafenib). According to the ATU criteria, patients could have received concomitant introduction of both treatment, or delayed introduction of cobimetinib in patients without disease progression to a previously prescribed BRAF inhibitor.

The primary end-point was disease progression (termed progressors), which was defined according to clinical-radiological manifestations of disease progression, time until a relapse, survival time after progression, and response to a further-line therapy. Assessment of tumor at the time of disease progression was made using the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) adapted through clinician global assessment.

Metastatic pattern of disease progression was sorted in 3 groups according to location of metastasis: central nervous system (CNS) metastasis versus extra-CNS metastasis. Group A included patients with exclusive CNS metastasis, Group B included patients with CNS metastasis plus extra-CNS metastasis, and group C included patients with exclusive extra-CNS metastasis. Time to relapse was calculated for patients who displayed progression, and defined as the time elapsed from first introduction of BRAFV600 inhibitor to first occurrence of disease progression or death from any cause; survival after progression was defined as the time elapsed from the first occurrence of disease progression to death. Therapeutic response to further line therapy included the description of the therapy, response rate to the therapy and quality of therapeutic response (precisely progression, stable disease, partial response or complete response).

Secondary endpoint: efficacy of the association, as given in real-life setting, was assessed in the overall study population with response rate, progression-free survival (PFS), overall survival (OS). For descriptive purpose, adverse events (AEs) were recorded and characterized according to the NCBI common terminology criteria for adverse events V4.03 (CTCAE, V4.03), then sorted in 2 categories: limiting versus non-limiting. AE was considered as limiting when its occurrence and/or duration and/or perception by the patient led to temporary and/or definitive treatment discontinuation, whatever the CTCAE grading.

Data collection

The following data for all included patients were retrieved from the personal medical and computerized case-reports at our institution.

- Demographics : age at the diagnostic of melanoma, age at the first metastasis and sex ratio
- Description of baseline tumor : Breslow, ulceration, Clark, mitotic rate, stage of disease (AJCC status) and BRAF mutation
- Baseline metastatic description : intracranial metastasis at baseline, co-introduction of dual inhibition BRAFV600 and MEK, delay between melanoma diagnosis and first metastasis and delay between first metastasis and introduction of BRAF inhibitor.
- disease metastatic progression pattern, type of second-line treatment and response to second-line treatment as described above.

Statistical analyses

Statistical analysis was performed on Graphpad prism statistical software, release 6.0 (Graphpad, La Jolla, CA, USA). Quantitative variables are presented as mean [95%CI] or median [interquartile range] according to their distribution; qualitative variables are presented as percentage of analysed data. Survival was assessed using Kaplan-Meier curves. Comparison of survival in subgroups was made using the log-rank test, comparison of descriptive variables in subgroups was made using CHI2 or Mann-Whitney test as appropriate; and confronted with an alpha value of 5%. All p-values were two-sided.

Analysis was conducted in intend-to-treat; data for patients who did not display disease progression were censored at the time of analysis. For patients lost to follow-up, last observation was carried forward.

Results

Patients

From april 2015 to may 2016, a total of 53 patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma were treated with the cobimetecin in association with a BRAFV600 inhibitor. For one patient, the treatment was decided at our institution and conducted by another team in another hospital. The patient was excluded from the analysis. The analysis was conducted on 52 patients.

Patients were mostly male, with a median age of 60.7 years [IQR : 51,4-69,2]. Treatment with BRAFV600+MEK inhibitors was decided due to a M1c metastatic melanoma for 75% of patients. A proportion of 19% of patients presented with intracranial metastasis at the time of treatment introduction (for details see table 1). All tumors carried BRAFV600 mutation. Among them, 84.6% were BRAFV600E mutations.

For 59.6% of patients, BRAFV600 and MEK inhibitors were introduced simultaneously. For 40,4% of patients, MEK inhibitor was introduced in the course of an ongoing previous BRAFV600 inhibitor treatment, without evidence of disease progression at the time of cobimetecin introduction.

Clinical-radiological manifestations of disease progression

Disease progression was observed in 31/52 (59.6%) patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors, with a median follow-up of 13 months [IQR : 10-19.5].

For 22/31 (70.9%) progressors, relapse of the melanoma involved the CNS; including 18/31 (58%) progressors with exclusive intra-cranial metastasis. A proportion of 14/22 patients with intra-cranial metastasis had more than 3 CNS metastases and 13/22 had symptomatic CNS

lesions (for details see table 2).

Kinetics of disease progression and response to further-line therapy

For the 31 patients who displayed disease progression, the median time to relapse was 8 months [IQR : 5,75-12,6] and the median survival after disease progression was 2 months [IQR : 1-6] (for details see figure 1 c,d).

A total of 16 patients died due to disease progression, including eight patients who died before induction of further line therapy. Twenty-two progressors received second line therapy. Further-line therapy was mostly made of immune checkpoint inhibitors (n=17; anti PD-1 antibody). Only one patient was treated beyond progression with BRAFV600 plus MEK inhibitors, after complete response of a single CNS metastasis treated with stereotactic radiotherapy. Among the 22 patients who received 2nd line therapy, seven displayed an objective response and in one patient the disease was stable (for details see figure 2).

Efficacy of BRAFV600+MEK inhibitors as given in a real-life setting

Among the 52 patients included in our study, the overall response rate to BRAFV600 plus MEK inhibitors was 86,5%. The median PFS was 11 months [IQR : 6,25-18] (figure 1 a), and median OS was not reached at the time of analysis [IQR : 10-NR] (figure 1 b), with a median follow-up of 13 months [IQR : 10-19.5]. Finally, 39/52 (75%) patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitor discontinued therapy with a median follow up of 13 months including 30 patients due to disease progression, 4 patients due to adverse events without disease progression, 3 patients for personal choice and 2 patients who died for other reasons (septic shock and radiation-induced encephalitis).

Safety of dual inhibition BRAFV600 and MEK in a real-life setting

Adverse events were reported in 37 patients, including 21 patients with limiting AE. The most common AEs were cutaneous, gastrointestinal and ophthalmological (for details see table 3). Grade 3-4 events were reported in 19 patients (36,5%). No death was related to the treatment.

Discussion

Our study shows that, in patients treated with BRAV600 plus MEK inhibitors for advanced melanoma, disease progression occurs preferentially in the CNS, with a poor prognosis and short survival rate. To our knowledge, these findings are poorly described.

A recent pooled analysis conducted by Long GV et al. (14) conducted on 617 patients treated with BRAFV600 + MEK inhibitors reported that disease progression was observed in 61.4% of them, with 27% developing new CNS metastasis and a death rate of 16% of progressors. These results are at variance with our findings, since a large majority of our patients had intracranial progression of the disease and a death rate of 26% of progressors before induction of further line therapy. On the other hand, consistent with our results, their analysis showed the poor outcomes in patients with CNS lesions at disease progression. Such difference between our findings and those by Long GV et al. may find explanation in the different study populations. The results by Long GV et al. result from a pooled analysis of patients included in Phase I-III clinical trial assessing the efficacy and safety of the combination of dabrafenib + trametinib. It is well established that patients in clinical trials are highly selected. For instance, patients with brain metastasis and/or altered performance at baseline were excluded from the study, resulting in a bias as compared with patients evaluated in a real-life setting.

It has previously been reported that in patients treated with BRAFV600 inhibitor alone, disease progression may display aggressive behavior and result in a poor outcome (15–17). However, no specific pattern of disease progression has been reported to our knowledge. Particularly, prominent intracranial progression of the disease has not been described in patients treated with BRAFV600 inhibitor alone, with a proportion of 25% of patients developing CNS metastasis at disease progression (18). This proportion was 71% in our study. This finding may, at least in part, find explanation in the fact that BRAFV600 and MEK inhibitors are substrates of P-gp and BCRP, resulting in an active efflux at the blood-brain barrier. These molecules have a limited brain distribution (19–22). We hypothesize that

the brain may be a sanctuary site with greater resistance of metastatic tumour cells. Given the deadly nature of brain metastasis, further studies are needed to address CNS delivery of these molecules to achieve a durable response of CNS metastases.

The response to second-line treatment after discontinuation of dual inhibition by BRAF and MEK inhibitors is not well characterized. Results of phase III clinical trials evaluating BRAFV600 plus MEK inhibitors show that, whatever the clinical trial, patients randomized in the BRAFV600 alone arms were more prone to receive postprogression therapy than patients in the combination therapy group (6,11). Since these trials also show that the combination of BRAFV600 plus MEK inhibitors significantly improves PFS, this result was expected. However, therapeutic response to further line therapy was not reported. To our knowledge, our study is the first evaluating therapeutic response to further line therapies in patients treated with BRAFV600 + MEK inhibitors that display disease progression. Only 8/31 of our progressors experienced disease control with further line therapies, suggesting that disease progression is aggressive.

Although our cohort included unselected patients, rates of PFS and OS were consistent with previous phase-III clinical trials (6,11,14). Our results confirm the efficacy of BRAFV600 plus MEK inhibitors given in real-life setting to unselected patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma.

In conclusion, our study shows that patients treated with BRAFV600 plus MEK inhibitors and with disease progression had poor outcomes, and most developed CNS metastases that had a low therapeutic response to further-line therapies. Our results provide information on therapeutic strategies and frontline treatments of patients with advanced BRAF-V600 mutated melanoma.

References

1. McArthur GA, Ribas A. Targeting Oncogenic Drivers and the Immune System in Melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4):499–506.
2. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* 2010; II(1).
3. Millington GWM. Mutations of the BRAF gene in human cancer, by Davies et al. (*Nature* 2002; 417: 949–54). *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(2):222–3.
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507–16.
5. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial - *The Lancet*.
6. 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* 2015 Jan; 372(1):30–9.
7. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med* 2011 Feb 24; 364(8):772–4.
8. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired Resistance and Clonal Evolution in Melanoma during BRAF Inhibitor Therapy. *Cancer Discov* 2014 Jan 1; 4(1):80–93.
9. 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* 2016 Sep; 17(9):1248–60.
10. 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* 2014 Nov 13; 371(20):1867–76.
11. 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* 2015 Aug 1; 386(9992):444–51.
12. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014 Nov 13; 371(20):1877–88.
13. Flaherty K, Davies MA, Grob JJ, Long GV, Nathan PD, Ribas A, et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl; abstr 9502).
14. Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016 Dec; 17(12):1743–54.
15. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 2014 Jun 1; 120(11):1695–701.
16. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012 May 28; 10:107.
17. Ascierto PA, Simeone E, Grimaldi AM, Curvietto M, Esposito A, Palmieri G,

et al. Do BRAF inhibitors select for populations with different disease progression kinetics? *J Transl Med* 2013 Mar 8; 11:61.

18. Kim KB, Flaherty KT, Chapman PB, Sosman JA, Ribas A, McArthur GA, et al. Pattern and outcome of disease progression in phase I study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011 May 20; 29(15_suppl):8519.

19. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Dudek AZ, Elmquist WF. Mechanisms limiting distribution of the threonine-protein kinase B-RaF(V600E) inhibitor dabrafenib to the brain: implications for the treatment of melanoma brain metastases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013 Mar; 344(3):655–64.

20. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Sane R, Elmquist WF. Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) on the brain distribution of a novel BRAF inhibitor: vemurafenib (PLX4032). *J Pharmacol Exp Ther* 2012 Jul; 342(1):33–40.

21. Vaidhyanathan S, Mittapalli RK, Sarkaria JN, Elmquist WF. Factors influencing the CNS distribution of a novel MEK-1/2 inhibitor: implications for combination therapy for melanoma brain metastases. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2014 Aug; 42(8):1292–300.

22. Choo EF, Ly J, Chan J, Shahidi-Latham SK, Messick K, Plise E, et al. Role of P-glycoprotein on the brain penetration and brain pharmacodynamic activity of the MEK inhibitor cobimetinib. *Mol Pharm* 2014 Nov 3; 11(11):4199–207.

CARACTÉRISATION DE L'ÉCHAPPEMENT THÉRAPEUTIQUE ET DU DEVENIR DES PATIENTS TRAITÉS PAR INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK POUR UN MÉLANOME MÉTASTATIQUE DANS UNE COHORTE DE 52 PATIENTS

Lieu et date de soutenance : TOULOUSE - le 28 Avril 2017

RESUME EN FRANÇAIS :

Les inhibiteurs de BRAFV600 et de MEK ont augmenté la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints d'un mélanome métastatique muté *BRAFV600*. Cependant la caractérisation de l'échappement thérapeutique et le devenir de ces patients sont peu décrits. Nous avons conduit une étude rétrospective descriptive dans une cohorte de 52 patients sur l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole. Celle ci a montré que les patients traités par cette double inhibition BRAF-MEK présentaient une maladie plus agressive à l'échappement avec un pronostic sombre lié à de multiples métastases cérébrales et un faible taux de réponse aux deuxièmes lignes thérapeutiques.

TITRE EN ANGLAIS : Characterization and outcome of disease progression in a cohort of 52 patients treated with BRAFV600 + MEK inhibitor for melanoma

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : mélanome, thérapie ciblée, inhibiteur BRAFV600, inhibiteur MEK, métastases cérébrales, progression maladie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Nicolas MEYER