

## Table des matières

### LISTE DES ABREVIATIONS

### FIGURES

### TABLEAUX

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE .....	2
IMMUNOTHÉRAPIE .....	3
THERAPIES CIBLÉES .....	4
<i>La voie des mitogen-activated-protein (MAP) kinases .....</i>	<i>4</i>
<i>Implications thérapeutiques des mutations BRAF .....</i>	<i>5</i>
<i>Toxicités spécifiques des inhibiteurs de BRAF et de MEK .....</i>	<i>7</i>
<i>Traitement adjuvant et bithérapie ciblée .....</i>	<i>9</i>
PLACES DES INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN 2021 .....	10
<i>Traitement médical pour les patients porteurs d'une mutation BRAF .....</i>	<i>10</i>
<i>Traitement médical pour les patients ne présentant pas de mutation BRAF .....</i>	<i>11</i>
TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES DU DABRAFENIB-TRAMÉTINIB .....	11
<i>Objectif de l'étude .....</i>	<i>12</i>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>13</b>
ÉTHIQUE .....	13
RECUEIL DE DONNÉES .....	14
ANALYSES STATISTIQUES .....	15
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>17</b>
CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION .....	17
FREQUENCE DE SURVENUE DE LA NEUTROPÉNIE ET DÉLAI DE SURVENUE DANS LA COHORTE GLOBALE .....	19
<i>Délai d'apparition de la neutropénie .....</i>	<i>20</i>
CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA NEUTROPÉNIE .....	20
<i>Événements infectieux .....</i>	<i>20</i>
<i>Adaptation posologique du traitement .....</i>	<i>21</i>
ASSOCIATION ENTRE NEUTROPÉNIE ET AUTRES CYTOPÉNIES .....	21
ASSOCIATION DE LA NEUTROPÉNIE À D'AUTRES EFFETS INDESIRABLES .....	22
TRAITEMENTS CONCOMITANTS ET NEUTROPÉNIE .....	24
DIFFÉRENCES DE SURVENUE DE LA NEUTROPÉNIE ENTRE LES COHORTES .....	25
NEUTROPÉNIE ET AUTRES ANOMALIES HÉMATOLOGIQUES .....	28
<i>Lymphopénie .....</i>	<i>28</i>
<i>Eosinopénie .....</i>	<i>28</i>
<i>Anémie .....</i>	<i>28</i>
<i>Thrombopénie .....</i>	<i>28</i>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
LIMITES DU TRAVAIL .....	32
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>34</b>
ANNEXE N°1 : RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA RÉDUCTION DES DOSES DU DABRAFENIB-TRAMÉTINIB .....	34
ANNEXE N°2 : 8ÈME ÉDITION AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER DU MELANOME POUR LES STADES III D'APRÈS GERSHENWALD ET AL. ....	35
ANNEXE N°3 : ALGORITHME DES THÉRAPIES SYSTÉMIQUES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOMES NON RESECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) D'APRÈS INCA 2017 .....	36
ANNEXE N°4 : CHANGEMENTS HÉMATOLOGIQUES DANS L'ÉTUDE COMBI-AD .....	37
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>38</b>

### Épidémiologie et évolution de la prise en charge

Le mélanome est une tumeur maligne le plus souvent cutanée qui se développe aux dépens des mélanocytes.

Il fait partie des cancers cutanés les plus fréquents avec les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes.

Son incidence reste cependant faible en proportion avec 300 000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde chaque année. (1)

En France, on compte 15 500 mélanomes diagnostiqués par an (7 900 hommes et 7 600 femmes) ce qui le classe au 8<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6<sup>ème</sup> rang chez la femme.

Actuellement, le taux de survie des patients atteints de mélanome à 5 ans est de 91% si on considère tous les mélanomes quel que soit leur stade. (2)

Si les « petits » mélanomes sont des tumeurs de très bon pronostic, la mortalité des mélanomes est liée à des formes dites à croissance rapide pour lesquelles le pronostic est plus réservé.

Le mélanome est en 2017 en France le 14<sup>ème</sup> cancer solide le plus meurtrier. (2)

L'augmentation du taux d'incidence se poursuit encore avec une croissance de +2.9% par an chez l'homme et +1.7% chez la femme. (2)

Cette augmentation de l'incidence du mélanome a débuté dans les années 1980 et est liée principalement aux transformations sociétales qui ont eu lieu aux débuts des années 1920 avec l'avènement des congés payés et des loisirs en extérieur.

Parallèlement, les standards de beauté se sont modifiés avec une augmentation des expositions aux rayonnements ultraviolets (UV) naturels et artificiels qui se poursuit au fil des générations successives.

Cette augmentation d'incidence concerne surtout les mélanomes de petite taille (dont le dépistage est de plus en plus précoce) tandis que l'incidence des mélanomes épais a peu diminué.

Depuis 2011, le traitement du mélanome localement avancé et métastatique a été révolutionné par l'arrivée d'un nouvel arsenal thérapeutique qui a rendu obsolète l'utilisation des chimiothérapies classiques cytotoxiques.

## Immunothérapie

L'implication du système immunitaire dans le mélanome est connue depuis longtemps (3). Depuis une dizaine d'années, des inhibiteurs de « check-points » ont été développés. Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre des points de contrôle du système immunitaire afin de restaurer l'immunité anti-tumorale des patients, bloquée par les cellules tumorales (Figure 1).

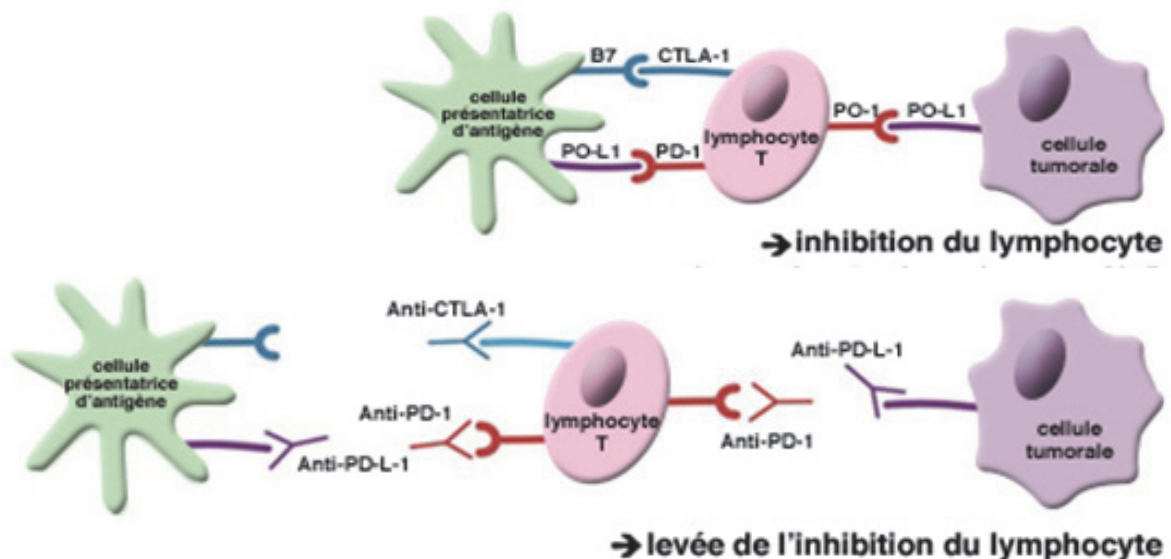


Figure 1 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de check points (4)

Les inhibiteurs de check-points vont cibler une protéine précise exprimée à la surface de la cellule tumorale ou du lymphocyte T.

- **Les anti-CTLA4** : il s'agit d'anticorps monoclonaux qui vont venir bloquer la protéine CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), exprimée à la surface des lymphocytes et dont le rôle est de limiter l'activation du système immunitaire en bloquant l'interaction avec un récepteur présent à la surface de la cellule présentatrice d'antigène. En bloquant l'attachement du CTLA-4, les anti-CTLA4 vont permettre de maintenir l'action antitumorale des cellules T et ainsi leur permettre de s'attaquer aux cellules tumorales.
- **Les inhibiteurs de PD1 ou de son ligand PDL1** : La molécule de costimulation PD-1 (Programmed cell Death-1) est exprimée à la surface des lymphocytes T alors que son ligand, le PDL-1, est pour sa part exprimé par les cellules tumorales.

Physiologiquement, la liaison de PD1 avec son ligand entraîne une inactivation des lymphocytes rendant la tumeur « invisible » aux yeux du système immunitaire.

Les anti-PD1 ou PDL1 en bloquant cette liaison entre le PD1 et son ligand permettent de rétablir la réponse immunitaire anti-tumorale.

Trois molécules ont actuellement l'AMM en France pour le traitement du mélanome : l'Ipilimumab (anti-CTLA4), le Pembrolizumab et le Nivolumab (anti-PD1).

## Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des molécules qui viennent bloquer de manière précise des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le développement tumoral.

### LA VOIE DES MITOGEN-ACTIVATED-PROTEIN (MAP) KINASES

La voie des MAP kinases est une voie de signalisation intracellulaire présente dans toutes les cellules eucaryotes qui est impliquée dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaires ainsi que de l'angiogenèse.

L'activation de cette voie par les rayonnements ultraviolets (UV) ainsi que par d'autres signaux tels que les mutagènes entraîne alors une autophosphorylation et ainsi l'activation d'une cascade de phosphorylations de protéines intracytoplasmiques. (Figure 1)

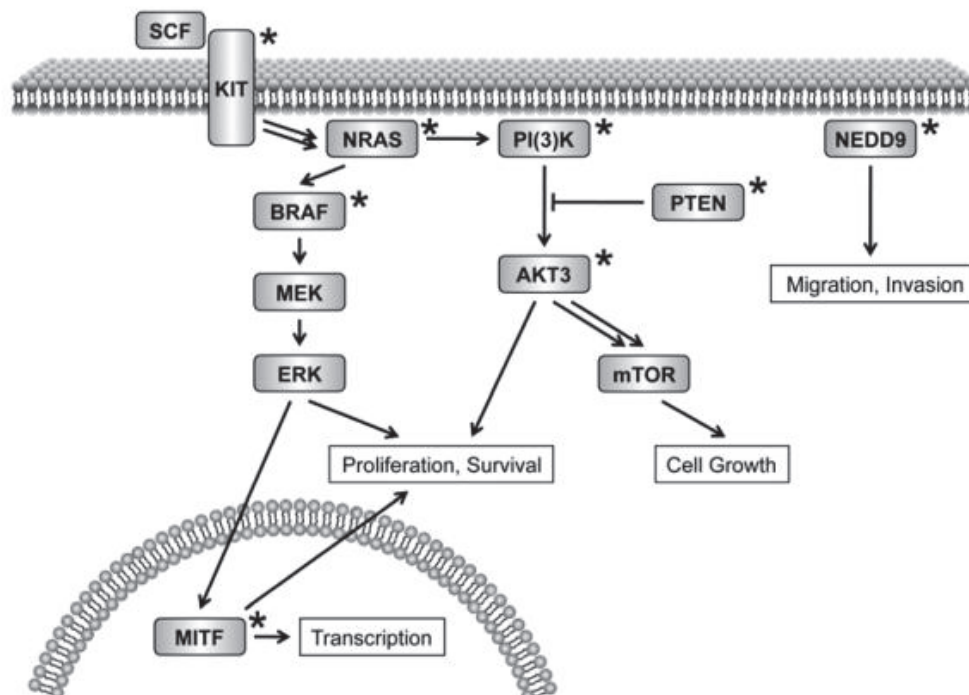


Figure 1 : Les voies de signalisation impliquées dans le mélanome (5)

Dans le cas du mélanome, la voie MAPK est le plus souvent activée de façon constitutive. Cette activation constante est liée à l'acquisition d'une mutation d'un gène codant pour l'une des protéines de la voie MAPK, le plus souvent BRAF, ce qui induit la survie et la prolifération cellulaire et donc le développement de la tumeur.

Les protéines MEK, kinases qui se situent en aval des protéines RAF, sont activées par une double phosphorylation induite par les protéines BRAF.

Les protéines mutées ont une efficacité d'hydrolyse du GTP limitée, maintenant la protéine sous une forme constitutivement active sans qu'il y ait de signal activateur extrinsèque.

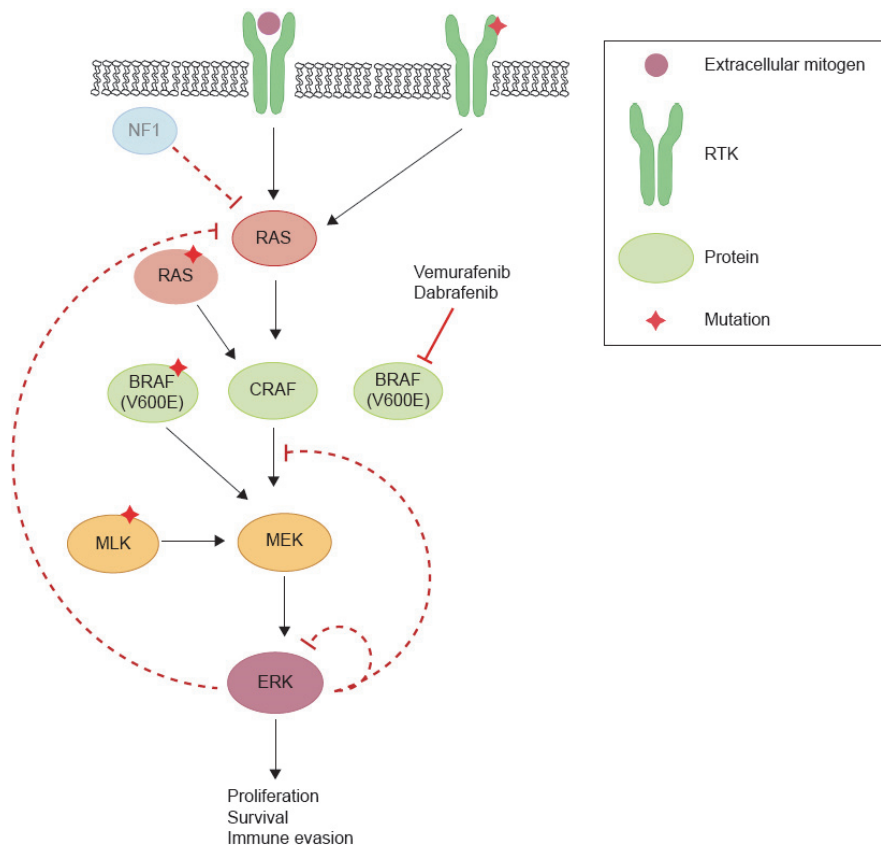
Les mutations du gène BRAF situées sur le chromosome 7 ont été identifiées pour la première fois dans le mélanome en 2002 par Davies et al. (6). Plus de 40 mutations différentes ont été décrites sur le gène. Cependant, dans 90% des cas, il s'agit d'une transversion T→A en position 1799 du gène aboutissant au niveau protéique à la substitution d'une valine par un acide glutamique en position 600. Cette mutation est notée BRAF<sup>V600E</sup>. D'autres mutations sont décrites à des fréquences moindres : V600K, V600D, V600F...

Il s'agit de mutations somatiques non spécifiques du mélanome puisqu'elles sont retrouvées dans de nombreux cancers (cancers bronchiques non à petites cellules, cancers de la thyroïde, tumeurs ovariennes, cancers colorectaux...).

## IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES MUTATIONS BRAF

La découverte des mutations BRAF et leur implication dans la prolifération tumorale a ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement du mélanome avancé (7) : les thérapies ciblées que sont les inhibiteurs de BRAF (Vemurafenib, Encorafenib et Dabrafenib) et les inhibiteurs de MEK (Cobimetinib, Binimetinib et Trametinib).

Les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK vont venir se fixer au site activateur du domaine kinase, bloquant l'accès à l'ATP et venant inhiber l'activation constitutionnelle de la voie des MAP kinases dans les cellules cancéreuses mutées (Figure 2).



**Figure 1** Schematic diagram representing MEK inhibitor-sensitive reactivation of MAPK signaling following BRAF inhibitor resistance.

**Notes:** Mutations and dysregulation of factors within the MAPK pathway that contribute to BRAF inhibitor resistance include: increased activity of RTKs either through higher levels of ligand stimulation or an RTK mutation providing constitutive activity; loss of NFI inhibitory function; single point-mutations or increased levels of RAS; copy-number gain, or alternative splicing of *BRAF*, or increased CRAF; activation of MEK kinase independent of RAF by MLKs; and loss of ERK-dependent negative feedback. Dashed lines represent loss of effective inhibition. Faded NFI represents complete loss of expression.

**Abbreviations:** NFI, neurofibromin-1; RTK, receptor tyrosine kinase; MLK, mixed lineage kinases; ERK, extracellular-signal-regulated kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase.

**Figure 2 : Représentation mécanismes d'actions des inhibiteurs de BRAF et de MEK  
au niveau cellulaire (11)**

Actuellement, leur utilisation est recommandée uniquement sous forme associée d'un inhibiteur de BRAF avec un inhibiteur de MEK.

En effet, les études (8–10) comparant les traitements par inhibiteurs de BRAF contre une association d'inhibiteurs de BRAF et de MEK retrouvaient une augmentation de la survie sans progression sous bithérapie par rapport à une monothérapie anti-BRAF ainsi qu'une diminution de la toxicité de la thérapie ciblée notamment cutanée (*cf. § toxicités spécifiques des inhibiteurs de BRAF et de MEK*).

La prolongation de la réponse au traitement avec une bithérapie anti-BRAF + anti-MEK par rapport à une monothérapie anti-BRAF est liée à une moindre survenue résistances acquises sous traitement anti-BRAF par un blocage de la voie des MAPK en aval du mécanisme d'échappement.

Les laboratoires pharmaceutiques ont alors développé des associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK :

- Le Vemurafenib + Cobimetinib
- Le Dabrafenib + Trametinib
- L'Encorafenib + Binimetinib

Pour le reste de notre propos, nous nous concentrerons exclusivement sur l'association Dabrafenib – Trametinib et nous ne parlerons plus des autres associations anti-BRAF + anti-MEK.

- Le **Dabrafenib** a obtenu une AMM en monothérapie en 2013 dans l'indication de mélanome métastatique ou non résécable et porteur d'une mutation V600. Cette AMM a fait suite à l'étude BREAK de phase III multicentrique (12) comparant en ouvert le Dabrafenib à la Dacarbazine en première ligne qui montrait une nette amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en faveur du Dabrafenib.
- Le **Trametinib** a obtenu son AMM en 2013 initialement en monothérapie puis en association au Dabrafenib.

## TOXICITES SPECIFIQUES DES INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK

Les thérapies ciblées ont des profils de tolérance particuliers, différents des chimiothérapies dites « classiques ».

Dans les essais (12–14), les effets indésirables sont très fréquents : de 85 à 93% mais sont le plus souvent bénins (grade 1 et 2) et passagers.

Lorsque ceux-ci sont graves ou altèrent significativement la qualité de vie ils peuvent nécessiter parfois des adaptations posologiques (Annexe n°1). En effet, d'un point de vue pharmacodynamique, les effets indésirables rapportés sont, pour la plupart, dose-dépendants.

Pour le Dabrafenib, on dénombre seulement 27% d'effets secondaires de grade 3 ou 4 (13). Les plus fréquents sont les arthralgies, l'hyperkératose et la fièvre.

Pour le Trametinib, les effets indésirables concernent 27% des patients également pour les grades 3 et 4 (15). En termes de fréquence, on retrouve le plus souvent les effets secondaires cutanés, la diarrhée et les œdèmes des membres inférieurs.

Des toxicités spécifiques et graves (grade 3 et 4) de la classe des MEK inhibiteurs sont possibles : ophtalmologique (occlusion de la veine centrale de la rétine et rétinopathies) ainsi qu'une toxicité cardiaque (diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche). Heureusement, ce sont des événements indésirables rares (<10%).

En association, le Dabrafenib et le Trametinib induisent moins d'effets indésirables.

- **COMBI-D** (9,16,17) était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle comparant l'association dabrafenib + trametinib avec le dabrafenib + placebo en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un mélanome non résecable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E/K. Des effets indésirables étaient rapportés chez 87% des patients traités par l'association dabrafenib + trametinib versus 90% dans le groupe ayant reçu dabrafenib + placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient la fièvre, les frissons, l'asthénie, une éruption cutanée et des nausées dans le groupe Dabrafenib + Trametinib.

On retrouvait 9% (groupe D+T) vs 5% (groupe placebo) d'arrêt de traitement pour cause d'événements indésirables et 25% vs 13% d'adaptation posologique pour le même motif.

- **COMBI-V** (18) était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle comparant l'association dabrafenib + trametinib au vemurafenib en monothérapie dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Dans le bras bithérapie, 91% des patients avaient présenté des effets indésirables. Les principaux effets rapportés étaient : fièvre (53%), nausées (35%), diarrhées (32%), frissons (31%), asthénie (29%) et céphalées (29%).

Les effets secondaires cutanés en particulier étaient moins fréquents dans le groupe sous bithérapie que dans le bras traité par vemurafenib : papillomes cutanés (2% contre 23%), carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes (1% contre 18%).

On retrouvait 13% (groupe D+T) vs 12% (groupe vemurafenib) d'arrêt de traitement pour cause d'événements indésirables et 33% vs 39% d'adaptation posologique.



## TRAITEMENT ADJUVANT ET BITHERAPIE CIBLEE

Le traitement chirurgical demeure le meilleur traitement pour les mélanomes de stade I et II avec une survie à 5 ans de 98% et 90% respectivement (19).

Malgré une prise en charge chirurgicale avec des marges d'exérèse larges et répondant aux guidelines actuellement en vigueur, les mélanomes de stade III sont à haut risque de récurrence après la prise en charge initiale.

Ce risque est dépendant du stade du mélanome, lui-même fonction de critères histopathologiques de mauvais pronostic (l'épaisseur du mélanome ou Breslow et l'ulcération) ainsi que de l'envahissement ganglionnaire.

On estime en effet que si la survie à 5 ans est de 93% pour les stades IIIA, elle passe à 32% pour les stades IIID, avec une moyenne de 63% selon la 8<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC (20–22). (Annexe n°2)

De nombreux traitements ont été étudiés sur ces 20 dernières années pour diminuer le risque de récurrence des mélanomes dits « à haut risque » de récurrence.

L'interféron alpha a été le traitement qui montrait le plus d'efficacité dans la diminution du risque de récurrence mais sans augmentation de la survie totale. Cependant, ses effets secondaires étaient fréquents et le plus souvent sévères ce qui entraînait une tolérance médiocre avec un arrêt précoce fréquent par les patients (23).

Dans la suite logique des avancées thérapeutiques dans le mélanome métastatique sur les 10 dernières années, l'immunothérapie puis les thérapies ciblées ont été testées dans cette population de patients à risque.

L'étude **COMBI-AD** (24) était une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle comparant l'association Dabrafenib – Trametinib contre un double placebo chez des patients ayant un mélanome de stade IIIA à IIIC après résection complète et avec une mutation V600E/K.

Celle-ci a montré l'efficacité de l'association D+T dans la diminution du risque de récurrence des mélanomes par rapport au placebo avec des événements indésirables similaires mais moins fréquents qu'en monothérapie.

Elle a montré une absence de récurrence à 3 ans chez 58% des patients traités par Dabrafenib + Trametinib contre 39% dans le groupe contrôle soit une réduction du risque de récurrence de 53% (24).

Cet effet se maintient à long terme puisque la survie sans récurrence est de 52% à 5 ans vs 36% dans le groupe placebo. (25)

Des effets secondaires étaient rapportés chez 97% des patients dans le groupe traité, dans 26% des cas un arrêt du traitement était nécessaire. Pour 38% des patients, les événements indésirables menaient à une réduction de dose.

## Places des inhibiteurs de BRAF et de MEK dans la stratégie thérapeutique en 2021 (Annexe n°3)

### TRAITEMENT MEDICAL POUR LES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION BRAF

Actuellement, les recommandations françaises dans le traitement du mélanome permettent l'utilisation d'une bithérapie ciblée (dont le Dabrafenib-Trametinib) :

- Pour les mélanomes métastatiques (stade IV) ou stade III non résectables en 1<sup>ère</sup> ligne ou en 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'utilisation d'un anti-PD1 ou d'une association anti-PD1 + anti-CTLA4 en 1<sup>ère</sup> ligne
- En traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète (stade IIIA à IIID).

Dans cette indication, l'association Dabrafenib-Trametinib est la seule à avoir obtenue une AMM.

Dans le cas des mélanomes métastatiques ou de stade III inopérables le traitement est poursuivi tant qu'aucune toxicité sévère, non contrôlable, n'est observée. Il n'y actuellement pas d'argument pour privilégier une association antiBRAF-antiMEK plutôt qu'une autre en situation métastatique.

Dans le cas des mélanomes traités en situation adjuvante, la durée du traitement est de 1 an au total.

## TRAITEMENT MEDICAL POUR LES PATIENTS NE PRESENTANT PAS DE MUTATION BRAF

En l'absence d'une mutation BRAF, le traitement systémique du mélanome reposera sur l'immunothérapie. (Annexe n°3)

Il pourra s'agir :

- D'une immunothérapie simple par PEMBROLIZUMAB ou NIVOLUMAB
- D'une double immunothérapie par IPILIMUMAB + NIVOLUMAB

Pour les mélanomes métastatiques ou stade III non résécables, la stratégie thérapeutique pourra être une immunothérapie simple ou une double.

En situation adjuvante, pour les mélanomes stade III ou IV, une simple immunothérapie pourra être proposée.

## Toxicités hématologiques du Dabrafenib-Trametinib

Dans les études COMBI-v et COMBI-i, les différentes anomalies hématologiques recensées et leur fréquence sont les suivantes : (29)

- Neutropénie (46%)
- Anémie (43%)
- Lymphopénie (32%)
- Thrombopénie (21%)

Dans l'étude COMBI-ad, les fréquences des anomalies hématologiques sont les suivantes : (29)

- Neutropénie (47%)
- Lymphopénie (26%)
- Anémie (25%)

Nous avons été interpellés dans le service par la survenue de plusieurs cas de neutropénies chez les patients traités par l'association Dabrafenib + Trametinib en adjuvant ce qui ne nous avait pas frappé pour les patients que nous avons traités en situation métastatique.

Dans l'étude **COMBI-AD**, une neutropénie est survenue chez 10% des patients traités avec dans 5% des cas une toxicité de grades 3 ou 4 (Annexe n°4). Elle nécessitait une diminution de dose voire une interruption de traitement chez 2% des patients.(26)

Ces données retrouvées dans les études de toxicité menées par l'EMA lors de l'extension d'indication ne sont pas du tout mentionnées dans les divers articles publiés dans la littérature sur l'étude COMBI-AD où la neutropénie n'est même pas mentionnée dans les effets indésirables retrouvés. (24,27,28)

## OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette analyse descriptive monocentrique rétrospective était d'étudier la fréquence de survenue des neutropénies chez les patients traités par D+T en situation métastatique et adjuvante dans le service de Dermatologie du CHU Timone à Marseille.

## Matériel et méthodes

Nous avons inclus dans notre étude les patients suivis dans le service d'onco-dermatologie de La Timone à Marseille (APHM) entre janvier 2015 et décembre 2020 et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- 1<sup>ère</sup> cohorte = tous les patients présentant un mélanome stade IV c'est-à-dire métastatique traités par l'association Dabrafenib-Trametinib
- 2<sup>ème</sup> cohorte = tous les patients atteints d'un mélanome stade IIIA à IV après résection complète de leur mélanome soit en situation adjuvante traités par l'association Dabrafenib-Trametinib

Le critère d'évaluation principal était la fréquence de survenue d'une neutropénie dans les suites de l'instauration du Dabrafenib-Trametinib avec une période maximale de suivi d'un an.

## Éthique

Cette étude a été enregistrée au registre des activités de traitement RGPD à la suite de la demande n° PADS20-386 validée par le Délégué à la protection des Personnes (DPO) de l'APHM.

Elle est actuellement inscrite au registre RGPD/Ap-Hm sous le numéro : 2021-91.

Il s'agissait d'une étude n'impliquant pas la personne, « interne », à l'usage exclusif de l'équipe de soins répondant au cadre règlementaire suivant :

- *Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données RGPD)*

- *Articles L1121-1 1°/ 2°/ 3°, L6113-7, L6111-8, R6113-1 et suivants, article R4127-35 du Code de la Santé Publique*

- *Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés*

- *Articles 226-13 et -14 du Code Pénal*

- *Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004)*

Aucune autorisation supplémentaire n'était requise par le design et les méthodes de recueil des données de cette étude.

## Recueil de données

Les données cliniques et démographiques des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés entre février et mai 2021.

Les données biologiques ont été recueillies par récupération des comptes rendus édités par les laboratoires pendant la durée de traitement.

Les hémogrammes étaient récupérés sur le logiciel de rendu des résultats biologiques de l'APHM (Visual Patient) lorsque les analyses étaient réalisées sur site.

Dans le cas contraire, les hémogrammes étaient récupérés dans les laboratoires d'analyses médicales de la ville où ils avaient été effectués.

Nous avons retenu le diagnostic de neutropénie lorsque le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles était inférieur à la limite basse en vigueur dans le laboratoire analysant (norme usuellement retenue à 1.5 G/L mais pouvant varier en fonction des automates utilisés dans les laboratoires).

Les variables suivantes étaient également recueillies rétrospectivement par analyse des dossiers médicaux informatisés :

- Données sociodémographiques :
  - Sexe
  - Age au moment de l'initiation de bithérapie ciblée
- Caractéristiques du mélanome
  - Stade
  - Localisation
  - Type de mutation BRAF
  - Nombre de sites métastatiques
  - Présence de métastases cérébrales

- Traitement antérieur par une immunothérapie (seule ou combinée) dans l'hypothèse qu'une séquence de traitement immunothérapie > thérapie ciblée puisse être responsable d'une majorité de la toxicité
- Effets indésirables autres que les cytopénies et survenus au cours du traitement (association éventuelle à la neutropénie)
- Date d'introduction du traitement permettant de calculer le délai de survenue de la neutropénie : <1 mois, 1-3 mois, 3-6mois, 6-9 mois, 9-12 mois
- Présence ou absence de traitements synchrones connus comme pouvant induire des neutropénies (IPP, anticonvulsivants, anti-arythmiques, alpha-bloquants, benzodiazépines, coxibs, hypolipémiants, antidépresseurs tricycliques, bisphosphonates, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de la xanthine oxydase)
- Conséquences cliniques de la neutropénie lorsque celle-ci était diagnostiquée :
  - Survenue d'une infection
  - Nécessité de l'administration de facteurs de croissance type G-CSF pour sa correction
- Nécessité d'une adaptation du schéma thérapeutique en cas de neutropénie

## Analyses statistiques

La base de données a été construite avec le logiciel Microsoft Excel 2019 puis a été gelée après vérification de sa validité (contrôles de cohérences).

Les données ont ensuite été traitées par le statisticien faisant partie de l'équipe du service d'épidémiologie et d'économie de la santé de l'APHM.

Les analyses statistiques sont descriptives et ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics.

L'évènement principal recherché dans notre étude était la survenue d'une neutropénie dans la première année suivant l'introduction de Dabrafenib-Trametinib.

Nous avons ensuite comparé la fréquence de survenue de cet évènement entre notre cohorte adjuvante et notre cohorte métastatique.

Nous avons ensuite recherché une association de la neutropénie à des critères épidémiologiques ou d'autres évènements indésirables.

Les variables sont toutes qualitatives et présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

La comparaison des pourcentages a été effectuée à l'aide d'un test du chi deux de Pearson ou le test exact de Fischer si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5.

Pour tous les tests, la signification statistique est fixée à  $p < 0.05$ .

Une analyse multivariée a été secondairement réalisée avec un modèle de régression logistique. Les facteurs socio-démographiques (sexe, âge), l'utilisation antérieure d'une immunothérapie et les facteurs revenant significatifs en analyse univariée ( $p < 0,05$ ) étaient intégrés dans ce modèle.



### Caractéristiques de la population

Au total, cent soixante et onze (171) patients répondaient aux critères d'inclusion de notre étude c'est-à-dire avaient reçu un traitement par Dabrafenib-Trametinib sur la période donnée.

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 1.

L'âge moyen des patients inclus était de 58,54 ans.

On retrouve 54% de femmes et 46% d'hommes dans notre cohorte ce qui est concordant avec les autres études sur le mélanome.

La très grande majorité des patients (89%) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Sur notre effectif total de 171 patients, 24 (14%) étaient traités en situation adjuvante et 147 (86%) en situation métastatique. Les caractéristiques détaillées des 2 cohortes se trouvent dans le tableau 5 (*cf. § Différences de survenue de la neutropénie entre les cohortes*).

- **Dans la cohorte métastatique**, 70% des patients bénéficiaient d'une bithérapie ciblée en première ligne thérapeutique.

Pour les 30% restants, ils avaient bénéficié auparavant d'au moins une autre ligne de traitement systémique. Chez 38 patients (22%), l'immunothérapie avait été la ligne immédiatement antérieure à l'instauration du D+T.

La moitié des patients présentaient ou avaient présenté au cours de leur prise en charge des métastases cérébrales et on notait une prédominance de patients (50%) dont le nombre de site métastatiques était supérieur ou égal à 3.

- **Dans la cohorte adjuvante**, un seul patient avait bénéficié d'un traitement antérieur par une immunothérapie (NIVOLUMAB).

Pour 22 patients, le traitement avait été initié après résection complète en stade III, chez 2 patients le D+T avait été introduit dans un contexte de mélanome stade IV après résection complète.

Population (n=171)	
<b>Genre, n (%)</b>	
Masculin	92 (54%)
Féminin	79 (46%)
<b>Age, n (%)</b>	
<b>Age moyen</b>	<b>58,54 ans</b>
< 20 ans	0 (0%)
20-40 ans	24 (14%)
41-60 ans	63 (37%)
61-80 ans	72 (42%)
> 80 ans	12 (7%)
<b>Stades</b>	
Stade IIIA	2 (1%)
Stade IIIB	7 (4%)
Stade IIIC	13 (8%)
Stade IV	149 (87%)
<b>Indication de traitement, n (%)</b>	
Adjuvant	24 (14%)
Métastatique	147 (86%)
<b>Immunothérapie antérieure, n (%)</b>	
Oui	45 (26%)
Non	126 (74%)
<b>Mutation BRAF, n (%)</b>	
V600E	153 (89%)
V600K	13 (8%)
Autres	5 (3%)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>	
Absence	24 (14%)
<3	62 (36%)
≥3	85 (50%)
<b>Métastases cérébrales, n (%)</b>	
Présence	69 (40%)
Absence	102 (60%)
<b>Localisation du mélanome, n (%)</b>	
Tête et cou	21 (12%)
Tronc	71 (42%)
Membres	46 (27%)
Extrémités	17 (10%)
Muqueux	1 (0,5%)
Primitif inconnu	15 (8,5%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

## Fréquence de survenue de la neutropénie et délai de survenue dans la cohorte globale

Sur notre cohorte globale de 171 patients, 44 patients (26%) avaient présenté dans l'année suivant l'introduction de la bithérapie ciblée une neutropénie.

- Une neutropénie légère entre 1 et 1,5 G/L était retrouvée chez 36 patients
- Pour 7 patients le nombre de polynucléaires neutrophiles était compris entre 0, 5 et 1 G/L soit une neutropénie modérée
- Un seul patient était en situation d'agranulocytose (PNN < 0,5G/L)

Le sexe féminin semble être un facteur de risque de neutropénie puisque dans 63,6% des cas de neutropénies il s'agissait d'individus de sexe féminin (p=0.020) avec un OR=2.291 (IC<sub>95%</sub>= [1.129-4.648]). (Tableau 2)

	Absence de neutropénie	Neutropénie	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
<b>Age, n (%)</b>			0,169		
<b>20-40 ans</b>	16 (12,6%)	8 (18,2%)			
<b>41-60 ans</b>	47 (37%)	16 (36,4%)			
<b>61-80 ans</b>	52 (40,9%)	20 (45,5%)			
<b>Sexe, n (%)</b>			<b>0,020</b>	2,291	[1,129-4,648]
<b>Homme</b>	72 (56,7%)	16 (36,4%)			
<b>Femme</b>	55 (43,3%)	28 (63,6%)			

Tableau 2 : Neutropénie et critères sociodémographiques

## DELAI D'APPARITION DE LA NEUTROPENIE

La survenue de l'évènement était dans 1/3 des cas précoce, puisqu'elle survenait dans le 1<sup>er</sup> mois qui suivait l'introduction du Dabrafenib - Trametinib (Figure 4).

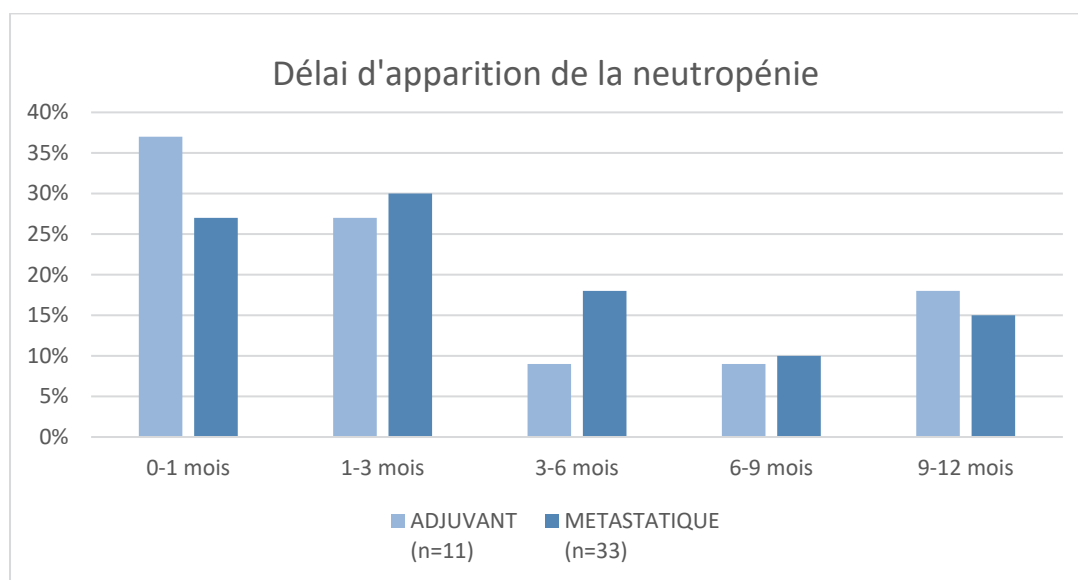


Figure 4 : Histogramme de répartition du délai de survenue de la neutropénie

## Conséquences cliniques de la neutropénie

### ÉVÉNEMENTS INFECTIEUX

Seulement 6 patients ont présenté un épisode infectieux secondaire à leur neutropénie soit 13.6% des patients avec neutropénie et 1 seul appartenait à la cohorte adjuvante.

La moitié des infections (soit 3 cas) étaient des infections sévères c'est-à-dire un sepsis ou un choc septique (selon les critères définis par la SFAR) qui ont nécessité une hospitalisation avec une antibiothérapie parentérale large spectre. Aucun patient n'a nécessité de support vasopressif par des amines ou de passage en service de soins continus ou de réanimation.

Parmi les patients dont la neutropénie s'est compliquée d'une infection, un seul était en situation d'agranulocytose (PNN < 0,5 G/L). Tous les autres étaient en neutropénie modérée c'est-à-dire avec un compte de polynucléaires neutrophiles compris entre 1 et 1,5 G/L.

1 seul patient avec une neutropénie a nécessité l'administration de facteurs de croissance type G-CSF pour normaliser ses polynucléaires neutrophiles associé à un arrêt du D+T.

## ADAPTATION POSOLOGIQUE DU TRAITEMENT

Chez 4 patients de notre population globale un arrêt du traitement avait été nécessaire du fait de la neutropénie : 2 d'entre eux étaient en situation métastatique, les 2 autres en situation adjuvante.

Pour les autres cas de neutropénie, celle-ci s'est corrigée spontanément chez 25 patients (57%). Elle a nécessité une adaptation posologique chez 15 patients (34%).

### Association entre neutropénie et autres cytopénies

Pour 22 des patients (50%) ayant présenté une neutropénie, une éosinopénie était également retrouvée sur l'hémogramme.

Cette association entre neutropénie et éosinopénie était statistiquement significative ( $p=0,016$ ).

Les résultats sont décrits dans le tableau 3.

Pour les autres cytopénies (anémie, lymphopénie ou thrombopénie), on ne retrouvait pas d'association statistiquement significative de leur survenue avec la neutropénie.

Anomalie hématologique	Absence de neutropénie	Neutropénie	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
Anémie	30 (26,3%)	15 (34,1%)	0,174	1,672	[0,793-3,626]
Thrombopénie	7 (5,5%)	5 (11,4%)	0,190	2,198	[0,660-7,320]
Lymphopénie	40 (31,5%)	21 (47,7%)	0,053	1,986	[0,986-3,999]
Eosinopénie	38 (29,9%)	22 (50,0%)	<b>0,016</b>	2,342	[1,160-4,728]

OR : Odds ratio

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%

Tableau 3 : Association de la neutropénie à d'autres anomalies hématologiques

## Association de la neutropénie à d'autres effets indésirables

Nous avons ensuite recherché si les patients ayant présenté une neutropénie avaient présenté une fréquence plus marquée d'autres effets indésirables. (Tableau 4)

Sur notre cohorte globale, les patients ayant présenté une neutropénie présentaient dans 56,8% des cas de la fièvre. Cette association était significative ( $p=0,028$ ).

Pour les autres événements indésirables recensés, la neutropénie n'était pas associée à une fréquence accrue de ceux-ci de manière significative.

Évènements	Absence de neutropénie	Neutropénie	p-value	OR	IC95%
<b>Signes généraux</b>					
<b>Fièvre</b>	48 (37,8%)	25 (56,8%)	<b>0,028</b>	2,166	[1,080-4,344]
<b>Asthénie</b>	29 (22,8%)	6 (13,6%)	0,192	0,534	[0,205-1,387]
<b>Arthralgies</b>	16 (12,6%)	8 (18,2%)	0,358	1,542	[0,609-3,900]
<b>Céphalées</b>	7 (5,5%)	2 (4,5%)	0,805	0,816	[0,163-4,085]
<b>Toxicité hépato-digestive</b>					
<b>Nausées</b>	11 (8,7%)	5 (11,4%)	0,596	1,352	[0,442-4,134]
<b>Cytolyse</b>	23 (18,1%)	10 (22,7%)	0,504	1,330	[0,576-3,072]
<b>Diarrhées</b>	8 (6,3%)	6 (13,6%)	0,126	2,349	[0,767-7,196]
<b>Constipation</b>	6 (4,7%)	0 (0%)	0,142		
<b>Toxicité cutanéomuqueuse</b>					
<b>Toxicité cutanée</b>	23 (18,1%)	12 (27,3%)	0,194	1,696	[0,760-3,783]
<b>Ulcérations buccales</b>	3 (2,4%)	2 (4,5%)	0,459	1,968	[0,318-12,185]
<b>Toxicité ophtalmique</b>	2 (1,6%)	1 (2,3%)	0,761	1,453	[0,129-16,433]
<b>Toxicité cardiovasculaire</b>					
<b>Hypertension artérielle</b>	3 (2,4%)	0 (0%)	0,304		
<b>Toxicité cardiaque</b>	3 (2,4%)	0 (0%)	0,304		
<b>Toxicité rénale</b>	1 (0,8%)	0 (0%)	0,555		
<b>Toxicité neurologique</b>	4 (3,1%)	0 (0%)	0,234		

Tableau 4 : Effets secondaires et association à la neutropénie

## Traitements concomitants et neutropénie

Nous avons étudié les prises médicamenteuses de nos patients afin de rechercher et d'identifier des traitements qui auraient également pu contribuer à la neutropénie en dehors de la bithérapie ciblée.

Parmi les 44 patients chez qui une neutropénie était survenue, 20 patients (soit 45.5%) prenaient de manière concomitante un ou plusieurs traitements de fond connus comme pourvoyeurs de neutropénie (effet indésirable recensé sur le VIDAL).

Sur ces 20 patients :

- On en retrouvait 3 dans la cohorte adjuvante,
- Les 17 autres étaient dans la cohorte métastatique.

Les traitements utilisés chez les patients atteints de neutropénie sont répertoriés dans la figure 5. Les traitements qui reviennent le plus souvent sont les inhibiteurs de la pompe à protons en très grande majorité (44%) puis les anticonvulsivants (12%).

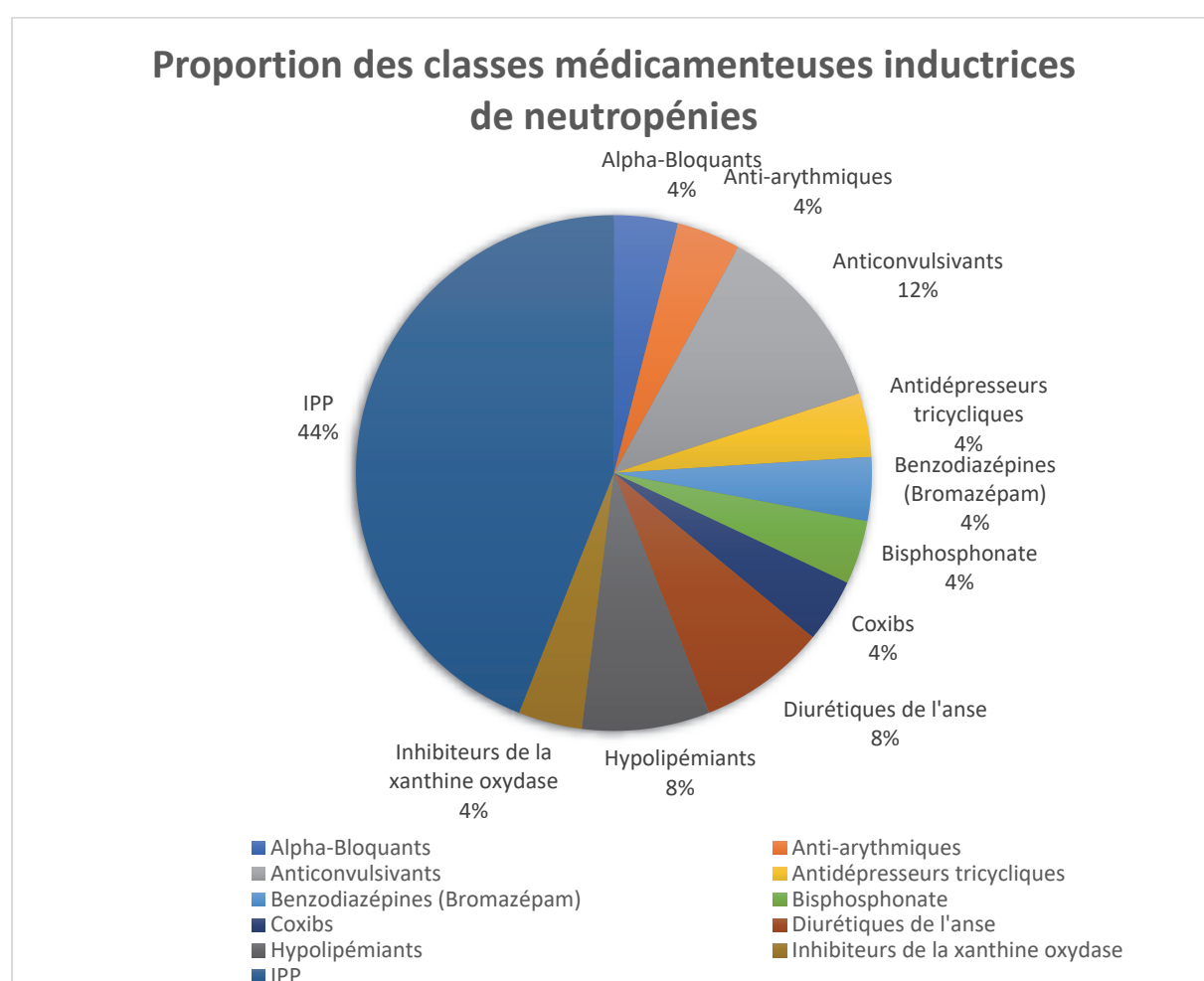


Figure 5 : Traitements pourvoyeurs de neutropénies associés au dabrafenib+trametinib



## Différences de survenue de la neutropénie entre les cohortes

Nous avons ensuite scindé notre population traitée par Dabrafenib + Trametinib en 2 cohortes en fonction de l'indication de traitement.

Sur notre effectif total de 171 patients, 24 (14%) étaient traités en situation adjuvante et 147 (86%) en situation métastatique.

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 5.

Le sex ratio est similaire entre les cohortes.

L'âge moyen est de 58,54 ans dans l'effectif global avec une moyenne de 59,04 ans dans la cohorte adjuvante et 58,29 ans dans la cohorte métastatique.

On note cependant la présence de patients très âgés (>80 ans) dans la cohorte métastatique qui ne sont pas retrouvés pas dans la cohorte adjuvante.

	ADJUVANT (n=24)	METASTATIQUE (n=147)
<b>Genre, n (%)</b>		
Masculin	14 (58%)	78 (53%)
Féminin	10 (42%)	69 (47%)
<b>Age, n (%)</b>		
<b>Age moyen (ans)</b>	<b>59,04</b>	<b>58,29</b>
< 20 ans	0 (0%)	0 (0%)
20-40 ans	2 (8%)	22 (15%)
41-60 ans	10 (42%)	53 (35%)
61-80 ans	12 (50%)	60 (42%)
> 80 ans	0 (0%)	12 (8%)
<b>Stades</b>		
Stade IIIA	2 (8%)	0 (0%)
Stade IIIB	7 (29%)	0 (0%)
Stade IIIC	13 (55%)	0 (0%)
Stade IV	2 (8%)	147 (100%)
<b>Immunothérapie antérieure, n (%)</b>		
Oui	1 (4%)	44 (30%)
Non	23 (96%)	103 (70%)
<b>Mutation BRAF</b>		
V600E	21 (88%)	132 (90%)
V600K	2 (8%)	11 (7%)
Autres	1 (4%)	4 (3%)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>		
<3	NC	62 (42%)
≥3	NC	85 (58%)
<b>Métastases cérébrales, n (%)</b>		
Présence	NC	69 (47%)
Absence	NC	78 (53%)
<b>Localisation du mélanome, n (%)</b>		
Tête et cou	1 (4%)	20 (14%)
Tronc	10 (42%)	61 (41%)
Membres	9 (38%)	37 (25%)
Extrémités	3 (12%)	14 (9,5%)
Muqueux	0 (0%)	1 (1%)
Primitif inconnu	1 (4%)	14 (9,5%)

NC : non concerné

Tableau 5 : Caractéristiques de la population

Chez nos patients traités par D+T en situation adjuvante, 11 sur 24 patients (46%) avaient présenté une neutropénie au cours du traitement versus 33 patients parmi les 147 patients (22%) traités en situation métastatique.

Il existait donc une différence significative de survenue de la neutropénie entre les 2 situations thérapeutiques avec un  $p = 0.015$  avec un OR de 2.924 [IC<sub>95%</sub>=1.199-7.143].

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée sur un modèle de régression logistique avec un ajustement sur les facteurs suivants :

- Sexe
- Age
- Et les potentiels facteurs de confusion : un traitement antérieur par une immunothérapie ainsi que les événements indésirables avec un  $p < 0,05$  en analyse univariée (fièvre et éosinopénie).

La différence restait significative en analyse multivariée avec un  $p = 0.044$  et un OR=2.631 [IC<sub>95%</sub>=1.026-6.757].

- Dans la cohorte **adjuvante** :
  - 7 patients présentaient une neutropénie légère entre 1 et 1,5 G/L
  - Pour 4 patients le nombre de polynucléaires était compris entre 0, 5 et 1 G/L
  - Aucun patient n'était en agranulocytose (défini par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L).
- Dans la cohorte **métastatique** :
  - 29 cas de neutropénie légère entre 1 et 1,5 G/L
  - 3 patients sur 147 présentaient une neutropénie modérée avec un nombre de polynucléaires neutrophiles situé entre 0,5 et 1 G/L
  - Un seul patient était en situation d'agranulocytose sous traitement (D+T)

## Neutropénie et autres anomalies hématologiques

En dehors de la neutropénie, l'association Dabrafenib-Trametinib peut induire d'autres cytopénies. Nous avons étudié les différences de survenue des cytopénies sur les autres lignées hématopoïétiques entre les 2 cohortes de notre étude : (Tableau 6)

### LYMPHOPENIE

Dans notre population, 35,7% des patients (61/171) ont présenté une lymphopénie. 9 d'entre eux dans la cohorte adjuvante (37,5%) et 52 (35,4%) dans la cohorte métastatique. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les cohortes.

### EOSINOPENIE

L'éosinopénie survenait chez 60/171 patients traités par D+T soit 35,1% de la population. Il n'existait pas de différence significative dans la fréquence de survenue entre les 2 cohortes.

### ANEMIE

Une anémie a été retrouvée chez 45 patients (26,3%). On ne retrouvait pas de différence significative de survenue entre nos cohortes.

### THROMBOPENIE

Seulement 12 patients (7%) de notre cohorte globale ont présenté une thrombopénie, 1 seul en situation adjuvante (4,2%), les 11 autres en métastatique (7,5%) sans qu'il y ait de différence significative entre les cohortes.

Anomalies hématologiques	INDICATION		Total sur population	p-value
	Adjuvant	Métastatique		
<b>Lymphopénie, n (%)</b>	9 (37,5%)	52 (35,4%)	61 (35,7%)	0,840
<b>Eosinopénie, n (%)</b>	11 (45,8%)	49 (33,3%)	60 (35,1%)	0,234
<b>Anémie, n (%)</b>	4 (16,7%)	41 (27,9%)	45 (26,3%)	0.247
<b>Thrombopénie, n (%)</b>	1 (4,2%)	11 (7,5%)	12 (7%)	1

Tableau 6 : Anomalies hématologiques en fonction de la cohorte

## Discussion

Cette étude était motivée par une impression clinique au cours de notre pratique de fréquence accrue de cet évènement indésirable en cas de traitement adjuvant.

Cette impression s'est confirmée dans notre étude puisque 47% des patients traités en situation adjuvante ont présenté une neutropénie contre 22% dans la cohorte métastatique. ( $p=0.015$ ).

Ces neutropénies semblent survenir de manière préférentielle chez les femmes (63,6%) dans un délai relativement précoce suivant l'introduction du Dabrafenib-Trametinib (dans le premier mois pour 1/3 des cas).

Une éosinopénie est dans 50% des cas associée à la neutropénie au niveau biologique ( $p=0,016$ ). Nous n'avons pas retrouvé de survenue différentielle de cytopénies en dehors de la neutropénie entre nos cohortes adjuvante et métastatique.

Bien que la neutropénie soit un effet indésirable connu de l'association Dabrafenib-Trametinib cette fréquence accrue n'était pourtant rapportée dans aucun des articles publiés sur l'essai de phase III COMBI-AD (24,27,28,30,25,31) où la neutropénie n'apparaissait pas dans les effets indésirables.

Cependant, il est important de noter que la neutropénie était souvent peu sévère (un seul cas d'agranulocytose) et n'a nécessité que rarement un arrêt du traitement. Cela a été le cas pour seulement 4 des patients ayant présenté une neutropénie au cours de leur traitement (2 dans la cohorte adjuvante et 2 dans la cohorte métastatique). Une adaptation posologique du traitement a été nécessaire pour 15 patients (7 dans la cohorte adjuvante et 8 dans la cohorte métastatique).

En termes de conséquences cliniques de la neutropénie, seuls 6 cas d'infections secondaires à la neutropénie ont été recensés dans notre population dont 3 sévères. Aucun passage en réanimation ou décès n'était à déplorer du fait de ces évènements infectieux.

Les neutropénies médicamenteuses sont classiquement classées en fonction de leur mécanisme d'apparition qui peut être toxique ou immunologique même si cette distinction tend à se nuancer avec un probable continuum et des mécanismes intriqués.

Elle peut être liée à un mécanisme de destruction périphérique des polynucléaires neutrophiles ou bien à une destruction centrale des progéniteurs myéloïdes. (Figure 6)

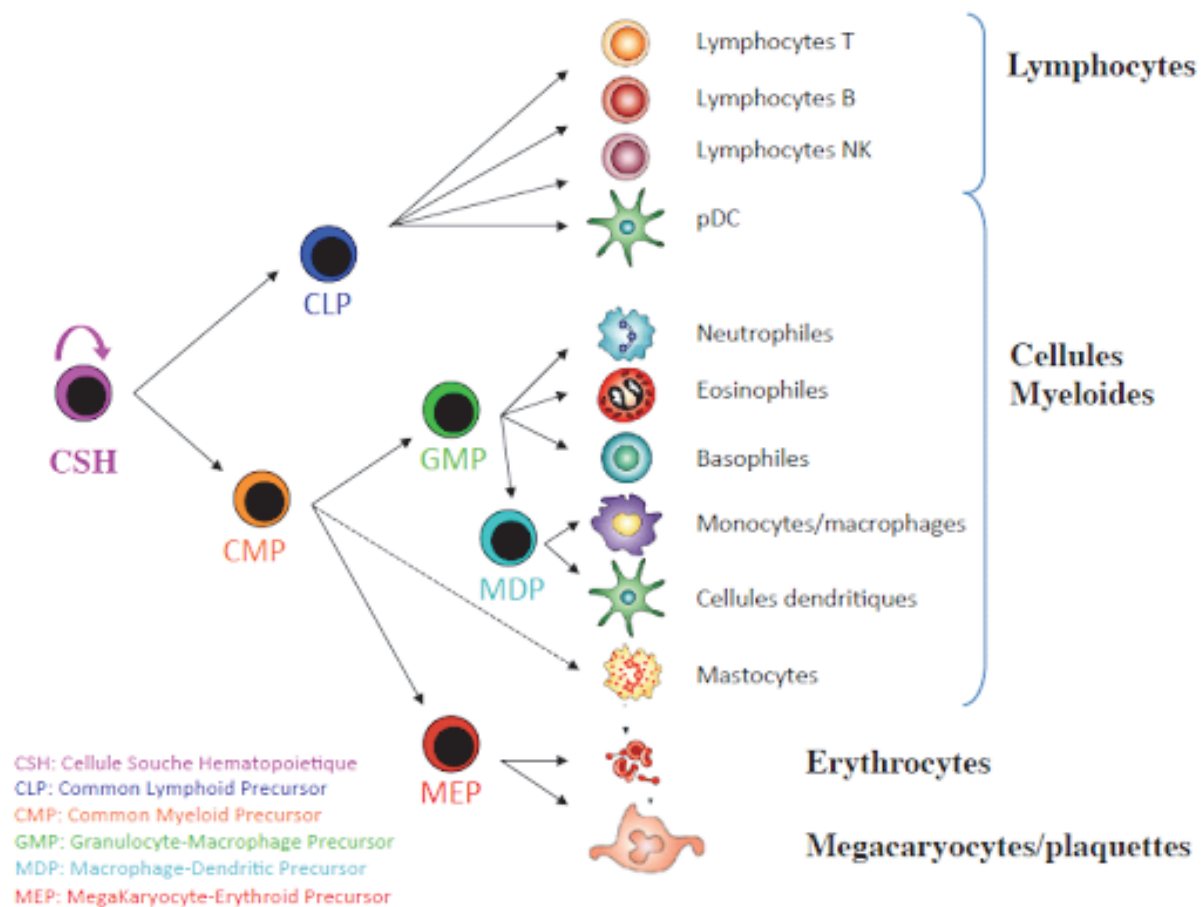


Figure 6 : Hématopoïèse (33)

Dans notre population, la survenue de la neutropénie est significativement associée à une éosinopénie. On peut donc supposer que la toxicité du médicament est plutôt médullaire que périphérique, en agissant probablement sur un précurseur commun aux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sans préjuger du mécanisme de la neutropénie.

De plus, la voie des MAP kinases est connue pour être impliquée dans la différenciation et les mitoses des leucocytes dont les polynucléaires neutrophiles (34) ce qui renforce notre hypothèse d'une toxicité centrale du médicament plutôt qu'une destruction périphérique ou une séquestration des polynucléaires neutrophiles.

Andrews et al. en 2015 (35) a montré dans une étude *in vitro* que le Dabrafenib et le Trametinib inhibaient la formation de colonies de cellules hématopoïétiques (sur toutes les

lignées) de manière dose dépendante.

Aux concentrations qui sont atteintes *in vivo*, ce sont les progéniteurs myéloïdes qui sont les plus sensibles aux BRAF et MEK inhibiteurs ce qui expliquerait qu'en données de vie réelles ce soit la neutropénie dont la survenue est la plus fréquente.

Dans la littérature, les anomalies hématologiques sous Dabrafenib sont classiques mais décrites comme rares.

Heinzerling et al. en 2019 (41) rapportait dans une méta-analyse des évènements indésirables des combinaisons de thérapie ciblée dans les mélanomes métastatiques la survenue de neutropénie préférentiellement avec la combinaison Dabrafenib + Trametinib.

En effet, elle était rapportée chez 9.1% des patients traités par D+T contre 1.2% pour l'association Vemurafenib + Cobimetinib et 2.6% avec l'Encorafenib + Binimetinib.

L'association Dabrafenib + Trametinib est décrite dans cette méta-analyse comme inductrice d'autres cytopénies en particulier les anémies.

Finalement, en se penchant sur les études de toxicité des protocoles COMBI-v, COMBI-i et COMBI-ad (29), celles-ci rapportent des taux de neutropénies entre 46 et 47% pour une utilisation chez une population en situation adjuvante ce qui semble concordant avec les données retrouvées dans notre étude.

Au total, il semble que l'association Dabrafenib-Trametinib soit pourvoyeuse de cytopénies en particulier de neutropénies par une toxicité médullaire dose-dépendante. Une adaptation posologique permet dans la plupart des cas de normaliser la formule leucocytaire.

Malheureusement, l'effectif de notre population globale était trop réduit pour que nous puissions conclure sur un impact éventuel de cette réduction de doses sur le pronostic du mélanome. Un tel impact serait intéressant à étudier dans le cadre d'une étude dédiée.

De plus, au terme de notre analyse il nous semble difficile de comprendre et d'interpréter la différence de survenue de la neutropénie entre les patients traités en adjuvant et ceux traités en métastatique.

## Limites du travail

L'une des limites évidentes et inhérentes à notre travail est son caractère rétrospectif et monocentrique.

Notre étude est descriptive et comporte des biais de mémorisation qui sont inhérents à ce type de travail.

Il existe également un biais dans la sélection des patients inclus puisque ne disposant pas d'un système informatique permettant le recensement exhaustif des patients traités sur les dernières années dans le service, nous nous sommes appuyés sur des listes transmises par l'équipe de pharmacie en charge du suivi des patients sous bithérapie ciblée mais également des passages dans le service notamment en hôpital de jour pour déterminer les patients répondant à nos critères d'étude.

De plus, aucune investigation complémentaire n'avait été effectuée chez nos patients (en particulier myélogramme) ne permettant pas de trancher formellement sur l'origine centrale ou périphérique des anomalies hématopoïétiques rencontrées.



## Conclusion

Cette étude rétrospective monocentrique a permis de mettre en évidence une différence dans la survenue de neutropénie avec l'association Dabrafenib-Trametinib entre les 2 populations traitées que sont les patients en situation adjuvante et ceux métastatiques en montrant une plus grande fréquence de cet évènement chez les patients traités en situation adjuvante. Cependant, les neutropénies étaient le plus souvent modérées et induisaient peu de retentissement clinique à savoir des évènements infectieux. Une adaptation posologique a été nécessaire dans 1/3 des cas et a permis une normalisation de formule leucocytaire. Un arrêt du traitement a été nécessaire chez seulement 9% des patients à cause de la neutropénie.

Notre étude a pour but d'alerter et d'avertir les futurs prescripteurs de l'existence de cet effet secondaire peu mis en avant dans les divers supports de maniement du Dabrafenib-Trametinib.

## ANNEXE N°1 : Recommandations relatives à la réduction des doses du Dabrafenib-Trametinib

Tableau 1 Recommandations relatives à la réduction des doses

Paliers de dose	Posologie de dabrafenib Utilisé en monothérapie ou en association au trametinib	Posologie de trametinib* Uniquement lorsqu'il est utilisé en association au dabrafenib
Dose initiale	150 mg 2 fois par jour	2 mg 1 fois par jour
1 <sup>ère</sup> réduction de dose	100 mg 2 fois par jour	1,5 mg 1 fois par jour
2 <sup>de</sup> réduction de dose	75 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
3 <sup>ème</sup> réduction de dose (seulement pour l'association)	50 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
L'adaptation de posologie de dabrafenib en dessous de 50 mg 2 fois par jour, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association au trametinib, n'est pas recommandée. L'adaptation de posologie de trametinib en dessous de 1 mg 1 fois par jour, lorsqu'il est utilisé en association au dabrafenib, n'est pas recommandée.		

Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique en fonction du grade de tout événement indésirable (EI)

Grade (CTC-AE)*	Recommandations de modifications de posologie du dabrafenib et du trametinib
Grade 1 ou Grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée.
Grade 2 (Intolérable) ou Grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
*L'intensité des événements indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0).	

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une ré-augmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose.

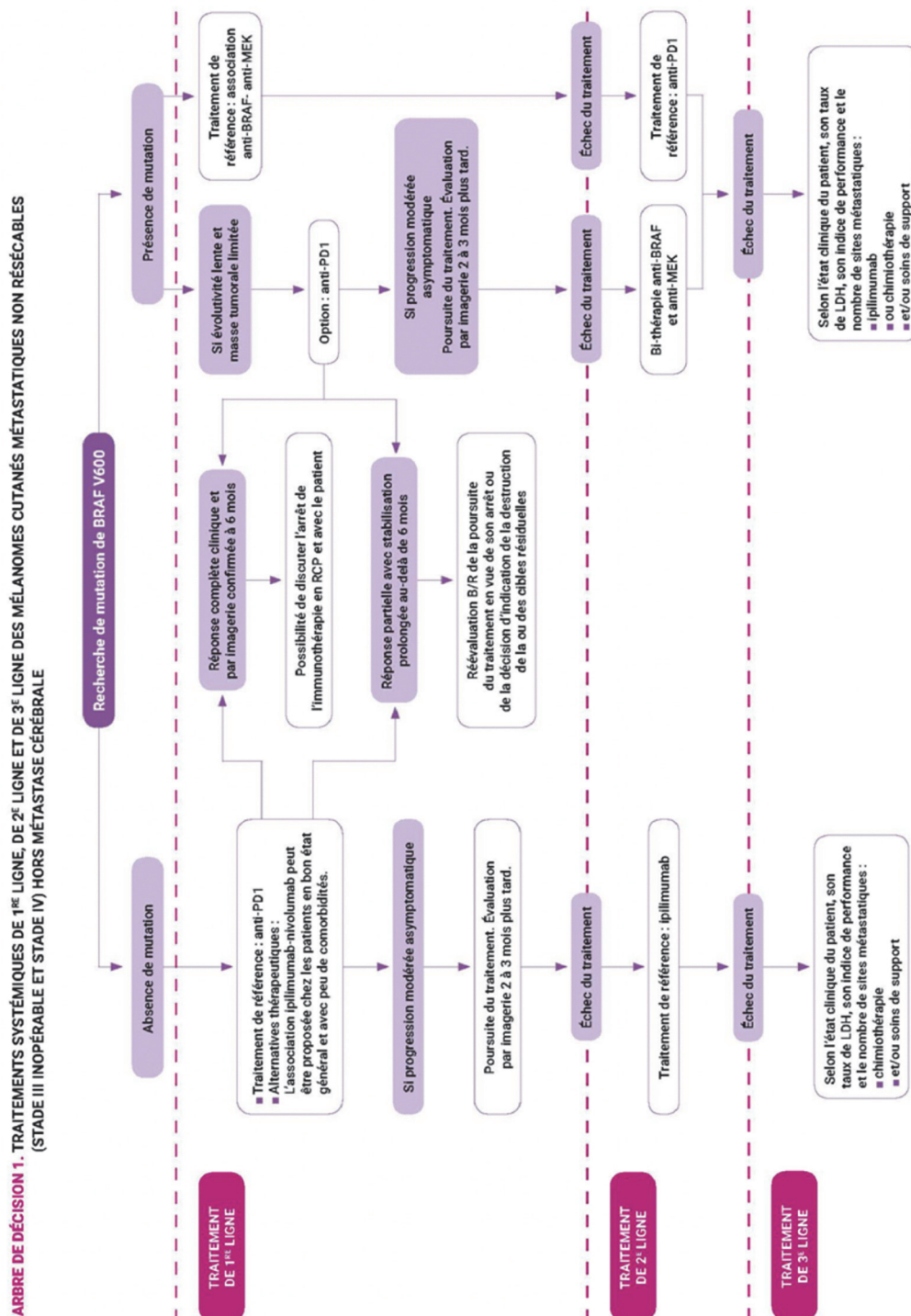
La posologie de dabrafenib ne doit pas excéder 150 mg deux fois par jour.

La posologie de trametinib ne doit pas excéder 2 mg une fois par jour.

ANNEXE N°2 : 8<sup>ème</sup> édition American Joint Committee on Cancer (AJCC) du mélanome pour les stades III d'après Gershenwald et al.

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D
<div>Instructions</div> <div>(1) Select patient's N category at left of chart. (2) Select patient's T category at top of chart. (3) Note letter at the intersection of T&amp;N on grid. (4) Determine patient's AJCC stage using legend.</div>									
<div>Legend</div> <div><div>A</div><div>Stage IIIA</div></div> <div><div>B</div><div>Stage IIIB</div></div> <div><div>C</div><div>Stage IIIC</div></div> <div><div>D</div><div>Stage IIID</div></div>									
N/A=Not assigned, please see manual for details. <sup>4</sup>									

## ANNEXE N°3 : Algorithme des thérapies systémiques pour les patients atteints de mélanomes non résecables (stade III inopérable et stade IV) d'après INCa 2017



## ANNEXE N°4 : Changements hématologiques dans l'étude COMBI-AD

**Table 39: Worst-case on-therapy haematology grade changes from baseline**

Test	n <sup>1</sup>	Dabrafenib + Trametinib N = 435 n (%)			n <sup>1</sup>	Placebo N = 432 n (%)		
		Any Grade increase	Increase to Grade 3	Increase to Grade 4		Any Grade increase	Increase to Grade 3	Increase to Grade 4
Hemoglobin decreased	431	107 (25%)	3 (<1%)	0	428	26 (6%)	1 (<1%)	0
Hemoglobin Increased	431	5 (1%)	0	0	428	9 (2%)	0	0
Lymphocyte Count Decreased	431	112 (26%)	23 (5%)	0	428	24 (6%)	2 (<1%)	0
Lymphocyte Count Increased	431	9 (2%)	0	0	428	3 (<1%)	0	0
Neutrophils (10 <sup>9</sup> /L)	431	204 (47%)	22 (5%)	3 (<1%)	428	51 (12%)	0	1 (<1%)
Platelets (10 <sup>9</sup> /L)	430	81 (19%)	3 (<1%)	0	428	15 (4%)	0	0
Leukocytes (10 <sup>9</sup> /L)	431	187 (43%)	10 (2%)	1 (<1%)	428	42 (10%)	0	1 (<1%)

<sup>1</sup>n = number of subjects with lab values at the specified planned time.

<sup>2</sup>For the worst-case on-therapy row, subjects are counted twice if the subject 'Decreased to Low' and 'Increased to High' during the on-therapy period.



## Références

1. Skin cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/skin-cancer-statistics/>
2. Panorama des cancers en France - Edition 2021 - Ref : PANOKFR2021 [Internet]. e-cancer.fr. 2021 [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
3. Dudley ME, Gross CA, Langan MM, Garcia MR, Sherry RM, Yang JC, et al. CD8+ enriched "young" tumor infiltrating lymphocytes can mediate regression of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 déc 2010;16(24):6122-31.
4. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
5. Berger MF, Garraway LA. Applications of Genomics in Melanoma Oncogene Discovery. *Hematol Oncol Clin North Am*. juin 2009;23(3):397-414.
6. Davies et al. - 2002 - Mutations of the BRAF gene in human cancer.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [http://eprints.gla.ac.uk/121/1/Davis%2CH\\_2002\\_.pdf](http://eprints.gla.ac.uk/121/1/Davis%2CH_2002_.pdf)
7. Karasarides M, Chioleches A, Hayward R, Niculescu-Duvaz D, Scanlon I, Friedlos F, et al. B-Raf is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene*. août 2004;23(37):6292-8.
8. 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*. 1 août 2015;386(9992):444-51.
9. 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*. 13 nov 2014;371(20):1877-88.
10. 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*. 1 nov 2012;367(18):1694-703.
11. Maverakis et al. - 2015 - MEK inhibitors and their potential in the treatment.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694671/pdf/dddt-10-043.pdf>
12. 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. *The Lancet*. 28 juill 2012;380(9839):358-65.

13. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3205-11.
14. Chopra N, Nathan PD. Trametinib in metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 3 juill 2015;15(7):749-60.
15. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II Study of the MEK1/MEK2 Inhibitor Trametinib in Patients With Metastatic BRAF-Mutant Cutaneous Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol*. 1 févr 2013;31(4):482-9.
16. 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*. 1 août 2015;386(9992):444-51.
17. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. juill 2017;28(7):1631-9.
18. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>. Massachusetts Medical Society; 2014 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>
19. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol*. 2016;8:109-22.
20. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. *J Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2452-9.
21. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.
22. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3042-7.
23. Schuchter LM. Adjuvant Interferon Therapy for Melanoma: High-Dose, Low-Dose, No Dose, Which Dose? *J Clin Oncol*. 1 janv 2004;22(1):7-10.
24. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1813-23.

25. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2 sept 2020 [cité 22 août 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2005493>
26. tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation\_en.pdf [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
27. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2018;36(35):3441-9.
28. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAF V600E or BRAF V600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 mai 2019;20(5):701-10.
29. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):626-36.
30. Schadendorf D, Robert C, Dummer R, Flaherty KT, Tawbi HA, Menzies AM, et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. *Eur J Cancer*. 1 août 2021;153:234-41.
31. Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 mars 2020;21(3):358-72.
32. Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. *EMC - Hématologie*. janv 2006;1(1):1-21.
33. Processus de formation de cellules souches et des cellules hématopoïétiques [Internet]. Systèmes. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://adsmexico.com/medic/Processus deformationdecellulesso.html>
34. Pillinger MH, Feoktistov AS, Capodici C, Solitar B, Levy J, Oei TT, et al. Mitogen-activated Protein Kinase in Neutrophils and Eucleate Neutrophil Cytoplasts: Evidence for regulation of cell-cell adhesion (\*). *J Biol Chem*. 17 mai 1996;271(20):12049-56.
35. Andrews MC, Turner N, Boyd J, Roberts AW, Grigg AP, Behren A, et al. Cellular Mechanisms Underlying Complete Hematological Response of Chronic Myeloid Leukemia to BRAF and MEK1/2 Inhibition in a Patient with Concomitant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2015;21(23):5222-34.



36. Kelley MC. Immune Responses to BRAF-Targeted Therapy in Melanoma: Is Targeted Therapy Immunotherapy? *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2016 [cité 9 sept 2021];21(1-2). Disponible sur: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/439f422d0783386a,3930394d2ef2dece,37d3e7c946ef14bc.html>
37. Yu C, Liu X, Yang J, Zhang M, Jin H, Ma X, et al. Combination of Immunotherapy With Targeted Therapy: Theory and Practice in Metastatic Melanoma. *Front Immunol*. 7 mai 2019;10:990.
38. Minor DR, Puzanov I, Callahan MK, Hug BA, Hoos A. Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res*. sept 2015;28(5):611-2.
39. Dummer R, Lebbé C, Atkinson V, Mandalà M, Nathan PD, Arance A, et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*. oct 2020;26(10):1557-63.
40. Gonzalez-Cao M, Boada A, Teixidó C, Fernandez-Figueras MT, Mayo C, Tresserra F, et al. Fatal gastrointestinal toxicity with ipilimumab after BRAF/MEK inhibitor combination in a melanoma patient achieving pathological complete response. *Oncotarget*. 18 juill 2016;7(35):56619-27.
41. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 23 mai 2019;4(3):e000491.
42. Rogado J, Sánchez-Torres JM, Romero-Laorden N, Ballesteros AI, Pacheco-Barcia V, Ramos-Leví A, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer*. 1 mars 2019;109:21-7.
43. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 avr 2020;6(4):519-27.
44. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 1 janv 2021;92:102134.
45. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 1 oct 2006;55(4):657-70.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

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

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

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



**Introduction :** Les thérapies ciblées (anti-BRAF et anti-MEK) qui ont d'abord été utilisées pour le traitement du mélanome métastatique (méta) sont désormais également prescrites en situation adjuvante (adj) après résection complète. Le profil de tolérance de l'association Dabrafenib-Trametinib (D+T) qui a été bien caractérisé au cours d'essais cliniques randomisés est dominé par la fièvre, les frissons et les arthralgies. Nous avons été interpellés par la survenue de plusieurs cas de neutropénies chez des patients traités en adj, alors que cet effet secondaire n'avait pas attiré notre attention chez nos patients métastatiques. Ceci nous a conduits à étudier la fréquence de survenue des neutropénies chez les patients traités par D+T au sein de notre service afin de déterminer leur fréquence de survenue, de rechercher des facteurs de risque et de déterminer si la fréquence de survenue différait selon de contexte de prescription adj ou méta.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective colligeant tous les patients traités par D+T et avons étudié les paramètres hématologiques pendant l'année suivant l'introduction du traitement. Les données recueillies étaient épidémiologiques, cliniques et biologiques (hémogrammes). Nous avons ensuite réalisé des analyses statistiques uni et multi variées afin d'identifier des facteurs associés à la survenue d'une neutropénie.

**Résultats :** Nous avons identifié 171 patients traités par D+T entre janvier 2015 et décembre 2020. Vingt-quatre patients étaient traités en situation adj (14% de l'effectif) et 147 en situation métastatique (86%). Quarante-quatre patients (25.7%) ont présenté une neutropénie : 11 des 24 patients (46%) été traités en adjuvant et 33 des 147 patients (22%) l'était en métastatique. Un seul présentait une agranulocytose ( $PNN < 0,5$  G/L), pour les autres : 36 présentaient une neutropénie légère et 7 une neutropénie modérée. La différence d'incidence de la neutropénie entre les cohortes était significative ( $p=0.015$ ) et le demeurait en analyse multivariée ( $p=0,044$ ). La survenue de la neutropénie était significativement associée à une éosinopénie et à de la fièvre. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 cohortes pour ce qui est de la survenue de cytopénies sur les autres lignées hématopoïétiques.

La neutropénie était le plus souvent de survenue précoce (dans le 1<sup>er</sup> mois suivant l'introduction pour 1/3 des patients) et avait peu de conséquences cliniques. Seuls 6 patients ont présenté un épisode infectieux en lien avec la neutropénie. Des ajustements posologiques par paliers ont été nécessaires pour 15/44 patients (34%) et ont permis une normalisation de la formule leucocytaire tandis qu'un arrêt permanent de traitement du fait de la neutropénie n'a été nécessaire que chez 4 patients (9% des patients neutropéniques) (2 en adjuvant et 2 en métastatique).

**Discussion et conclusion :** Notre étude confirme une fréquence de neutropénie sous D+T plus élevée en situation adj qu'en situation méta. Cette neutropénie est généralement peu profonde et n'a que peu de conséquences cliniques. Un ajustement de la posologie du traitement permet dans la plupart des cas une normalisation de la numération. L'association à une éosinopénie fait évoquer une toxicité médullaire du traitement sur un progéniteur myéloïde commun.

**Conclusion :** Bien que peu mise en avant dans les données des essais cliniques, la neutropénie est un effet secondaire fréquent du D+T lorsqu'il est prescrit en adj et doit à ce titre être connue des cliniciens.

**Mots-clés :** BRAF/MEK inhibiteurs, toxicité, neutropénie, mélanome, adjuvant, métastatique.