

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 12 octobre 2017 à Poitiers
par **Melle BRUNET Anaïs**

Etude des variations de l'albuminémie chez les patients atteints d'un mélanome
stade IIIc non résecable ou stade IV traités par anti BRAF et anti MEK

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres :

Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Monsieur le Professeur Jean-Claude LECRON
Madame le Docteur Ewa WIERZBICKA HAINAUT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Ewa WIERZBICKA HAINAUT



Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépto-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mon Maître et Président du jury de thèse, Monsieur le Professeur Tourani,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A mon Maître et membre du jury, Madame le Professeur Perault-Pochat,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Recevez ici le témoignage de mon respect.

A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Professeur Lecron,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mes questions. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance.

A mon Maître et directeur de thèse, Madame le Docteur Wierzbicka Hainaut,

Merci Ewa pour ton enseignement, ta patience et ton investissement durant ces quatre années d'internat. Merci aussi pour ta bonne humeur à toute épreuve.

Merci pour ta disponibilité qui a permis à ce travail poitevin de voir le jour.

A la dermatologie,

Au service de dermatologie de Poitiers : merci à mes co internes pour ces longues années passées ensemble : Sybilles, Axelle, Diane, Amélie, Damien, Cricri, Romain. Merci à la Jeroche pour ta bonne humeur, à Magali et Stéphanie avec qui j'ai fait mes premiers pas dans le service de dermatologie, à Christine pour ta patience, à Marie Thé, Elodie, Nathalie, Anne Lise et les Isabelle.

Au service de dermatologie de La Rochelle : merci à Monsieur Celerier, Cécile et Stéphanie pour ce semestre Rochelais. Cela a été un plaisir de travailler à vos côtés pendant 6 mois. Merci à Julien, Sophie et Séverine pour leur gentillesse et leur disponibilité, ainsi qu'à Sylviane et Isabelle.

Au cabinet de Monsieur JAUBERT et Monsieur BOUHRAOUA : Merci pour votre apprentissage de la chirurgie dermatologique et pour tous vos conseils. Merci à Hasna, Carole et Céline pour votre gentillesse et votre patience.

A Madame AUZERIE : Merci pour ces journées de dermatologie Angoumoisines intenses.

Au cabinet de Monsieur MARTIN : Merci pour votre initiation à la dermatologie libérale et pour le partage de vos connaissances. Merci à Alix, Pauline, et Clémence.

A mes amis,

A toutes celles et ceux qui ont fait de ces années de médecine une des plus belles périodes de ma vie.

A tous ceux qui font désormais partie de notre vie Rochelaise.

Aux liens qui se renforcent malgré la distance... Le club des 6 : Ces années de médecine étaient bien plus faciles et pétillantes à vos côtés. Céline, Caro, La blonde, Camille et Fanny, merci pour tous ces souvenirs, et tous ceux qu'il nous reste à fabriquer...

A ma famille,

A mes parents : Maman, Papa, merci pour votre soutien à toute épreuve pendant ces 10 années, et même bien avant. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir fait entendre que tout est possible si l'on s'en donne les moyens. Merci pour votre amour sans faille.

A ma sœur : Amandine, merci d'être une petite sœur aimante, et attachante. Et surtout merci d'être aussi rigolote ! Je sais que beaucoup de bonheur nous attend. Et surtout, je crois énormément en toi !

A ma belle-famille,

A Nanou et Laurent (et Joker) : Depuis toutes ces années, merci de m'avoir acceptée dans votre famille. Merci de m'avoir accueillie et soutenue pendant ces quelques mois Angoumoisins et studieux. Et surtout, merci d'avoir fabriqué un Charlus...

A Vincent : Pour toutes ces blagues échangées et comprises... ou pas ! Et merci pour tes talents de traducteur !

Aux exilés, et à Milo.

Et enfin, à toi mon Charlus... Merci Pour TOUT. Pour ta présence, ta patience, ta bienveillance, tes blagues, ta simplicité et ton amour.

Il n'y a rien de ce que je pourrais écrire ici que tu ne sais déjà.

Je suis simplement heureuse que l'on lui puisse partager ce moment ensemble, après ces longs mois de doutes et de travail.

Je ne peux avoir que hâte de vivre tout ce qui nous attend...

ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee of Cancer

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate aminotransférase

BU : bandelette urinaire

CASCO : cachexia score

CHU : centre hospitalier universitaire

CRP : C reactive protein

CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

EGFR : epidermal growth factor receptor

GDP : guanosine di phosphate

GTP : guanosine tri phosphate

IET : irradiation encéphalique totale

Il6 : interleukine 6

Il10 : interleukine 10

LDH : lactates déshydrogénase

M0 : avant le début du traitement

M1 : 1 mois après le début du traitement

M3 : 3 mois après le début du traitement

M6 : 6 mois après le début du traitement

M9 : 9 mois après le début du traitement

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

PD1 : programmed cell death 1

PNI : index pronostic nutritionnel

SOCS : suppressor of cytokine signalling

SSM : superficiel spreading melanoma

TDM TAP : tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne

TNF : tumor necrosis factor

TP : temps de participation

UV : ultra-violets

VEGF : vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
GENERALITES	1
I- Mélanome	2
1) <i>Epidémiologie</i>	2
2) <i>Facteurs de risque</i>	3
a) Personnels	3
b) Familiaux	4
3) <i>Diagnostic</i>	4
a) Clinique.....	4
b) Dermoscopique	6
c) Histologique.....	6
4) <i>Stades du mélanome</i>	7
5) <i>Examens complémentaires</i>	8
a) Imagerie.....	8
b) Ganglion sentinelle	8
c) Biologie moléculaire	9
6) <i>Prise en charge thérapeutique</i>	9
a) Chirurgicale	9
b) Radiothérapie.....	10
c) Traitements systémiques adjuvants.....	10
d) Thérapies ciblées.....	11
e) Immunothérapie	11
f) Chimiothérapie	13
g) Décision thérapeutique des traitements systémiques pour les mélanomes métastatiques....	13
II- Mutation BRAF	14
1) <i>Voie des MAP Kinases</i>	14
2) <i>Mutation BRAF dans les mélanomes</i>	15
a) Définition et mécanisme d'action	15
b) Mutation BRAF et risque de mélanome.....	17
c) Caractéristiques et pronostics des mélanomes mutés BRAF	17
3) <i>Thérapies ciblées</i>	18
a) Anti BRAF.....	18
b) Anti MEK.....	19

c) Association anti BRAF et anti MEK	20
III- Albumine et cancer	21
1) Albumine	21
2) Rôle pronostique dans les cancers.....	21
a) Les cancers en général	21
b) Chez les patients atteints de mélanome.....	25
c) Physiopathologie	26
3) Albumine et médicaments.....	26
RATIONNEL DE L'ETUDE.....	27
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	28
BIBLIOGRAPHIE.....	45
RESUME.....	50
SERMENT.....	51

INTRODUCTION

Le mélanome est un cancer fréquent en France. Il se situe au 9^{ème} rang des cancers tous sexes confondus. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer de bon pronostic avec une survie à 5 ans de 98% pour les stades localisés.

Les formes métastatiques sont les moins fréquentes mais la survie à 5 ans est de 15%.

Récemment, de nouvelles thérapies, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont vues le jour, permettant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La voie des MAP Kinases est une cible pour lutter contre la progression tumorale. La mutation BRAF est retrouvée dans environ 50% des mélanomes.

Chez les patients porteurs de la mutation, un traitement bloquant cette voie est possible. Les anti BRAF associés aux anti MEK, ont montré une efficacité supérieure aux anti BRAF seuls, lorsqu'ils sont prescrits ensemble d'emblée.

Le taux de LDH est le seul marqueur pronostique utilisé dans le mélanome métastatique. Il n'existe pas de marqueur pronostic spécifique chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK.

L'albumine apparaît être un facteur pronostique dans de nombreux cancers. Un taux bas d'albumine est un facteur pronostic défavorable.

Au cours de l'étude MEKINIST, un suivi mensuel des patients était réalisé. Le suivi clinique nous permettait de peser les patients et de coter leur statut OMS. Le suivi biologique nous permettait de suivre l'évolution de l'albumine et des LDH.

Au cours du suivi, nous avons remarqué une tendance à l'hypoalbuminémie chez beaucoup de patients, contrastant avec une amélioration de leur état général. L'albuminémie se normalisait lorsque les patients échappaient au traitement.

Il nous a paru indispensable de réaliser une étude sur ce sujet.

Le but de notre travail était d'étudier précisément les variations des taux d'albumine chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK.

GENERALITES

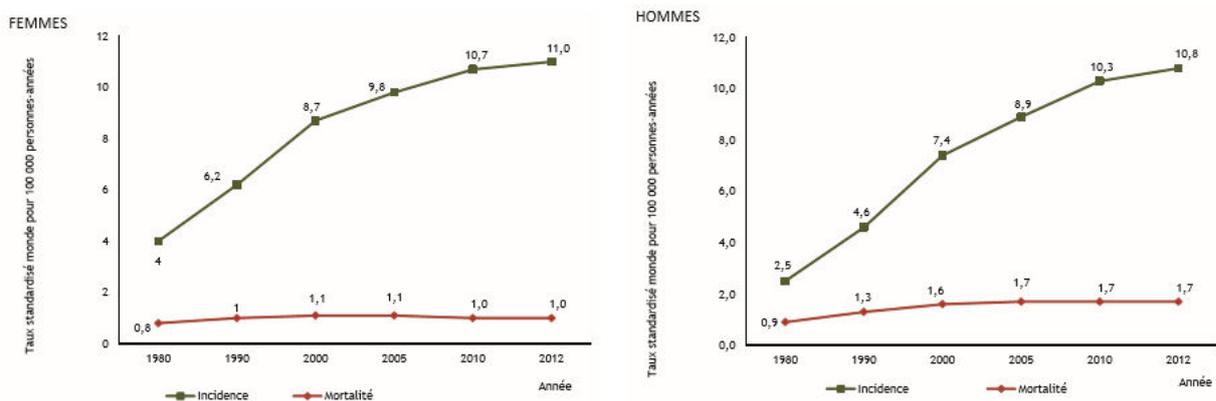
Il existe différents cancers de la peau. Le mélanome représente environ 10% de ces cancers. Il s'agit d'une tumeur cutanée développée au dépend des mélanocytes. Son incidence est en constante augmentation. Nous n'aborderons pas les mélanomes muqueux et ophtalmologiques dans ce travail.

I- Le mélanome

1) Epidémiologie

L'incidence du mélanome est en constante augmentation. Tous les 15 ans environ, son incidence double, et ce depuis 50 ans(1).

En France, il représente 3,7% de l'ensemble des cancers incidents. En 2015, 14325 nouveaux cas ont été dénombrés. 51% d'entre eux sont diagnostiqués chez les femmes, avec un âge médian au diagnostic estimé à 61 ans pour ces dernières et 64 ans pour les hommes en 2012 (figure 1).



Source : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Binder-Foucard, 2013]. Traitement : INCa 2013

Figure 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde) du mélanome cutané de 1980 à 2012 selon le sexe.

Le nombre de décès pour cette même année s'élève à 1773, ce qui représente 1,2% des décès par cancer, tous sexes confondus. 58% des décès surviennent chez les hommes, avec un âge médian de 69 ans chez ces derniers et de 74 ans chez les femmes en 2012(2).

Il faut préciser que l'incidence des mélanomes de fortes épaisseurs, responsables des évolutions métastatiques a peu évolué. Le nombre de mélanomes de faible épaisseur, dont les mélanomes in situ, sont surtout responsables de cette modification d'incidence. Le mélanome in situ est une tumeur de diagnostic histologique, et certains d'entre eux n'auraient probablement pas évolué vers un mélanome invasif(3).

2) Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans le mélanome. Il existe des facteurs de risque personnels et familiaux.

a) Personnels

Parmi les facteurs de risque personnels, on retrouve les facteurs de risque environnementaux, tels que l'exposition aux ultraviolets (UV). Il existe des UV naturels et artificiels.

L'exposition solaire globale(4), ainsi que les coups de soleil et l'exposition solaire intermittente dans les 3 premières décennies de vie, augmentent le risque de mélanome(5).

L'exposition aux UV artificiels en cabine de bronzage est un facteur de risque important. Des études ont montré un lien certain entre l'exposition aux UV artificiels et l'apparition de mélanome(6). En 2009, le centre international de recherche pour le cancer les a classés comme carcinogènes certains. Les UV utilisés dans les cabines de bronzage sont principalement des UVA. Ils pénètrent plus en profondeur au niveau de l'épiderme, et les dommages causés sur l'ADN sont plus difficilement réparables.

Ces facteurs de risque environnementaux sont modifiables. De nombreuses campagnes de prévention permettant d'éduquer les populations, ont vu le jour ces dernières années. Le baromètre Inpes-INCA indique que les français connaissent les risques de l'exposition solaire sur leur peau, mais que de nombreuses idées reçues font que les recommandations ne sont pas toujours appliquées(7).

Des caractéristiques propres à chaque personne font également partie des facteurs de risque. Le phototype permet de catégoriser les personnes en fonction de la sensibilité de leur peau au soleil. En 1975, Fitzpatrick a défini 6 phototypes(8) (figure 2). Les phototypes 1 ou 2 sont bien plus exposés au risque de mélanome que les autres, et sont donc à surveiller plus étroitement.



Source : Vigie Cancer, votre peau est en danger (Réseau Mélanome Ouest)

Figure 2 : Les phototypes selon Fitzpatrick

Il existe d'autres caractéristiques individuelles qui peuvent jouer sur le risque de développer un mélanome. Un nombre important de nævi, notamment de nævi de grande taille, et la présence de nævi atypiques en font partie. Un patient ayant entre 101 et 120 nævi a 7 fois plus de risque de développer un mélanome que le patient qui a moins de 15 nævi(9).

b) Familiaux

5 à 10% des mélanomes cutanés sont familiaux(10). Les facteurs de risque personnels sont très souvent transmis sans mutation génétique (comme le phototype). Cependant, trois mutations sont responsables de la plupart de ces formes : CDKN2A, CDK4 et BAP1(11). CDKN2A est un gène suppresseur de tumeur qui favorise l'apparition de certains cancers lorsqu'il est muté(12) (13). C'est le gène de susceptibilité qui a le plus de risque d'entraîner l'apparition d'un mélanome(14).

D'autres mutations entraînent un risque moins important de mélanome : MC1R et MITF.

La réalisation d'une étude moléculaire des gènes du mélanome chez un patient est justifiée dans 2 cas :

- au moins 2 cas de mélanome cutané invasif vérifiés histologiquement chez 2 apparentés au premier ou au deuxième degré, de moins de 75 ans.
- chez un individu de moins de 75 ans, présentant 2 mélanomes cutanés invasifs vérifiés histologiquement(15).

3) Diagnostic

a) Clinique

Le mélanome correspond à une lésion cutanée de couleur brune-noire, hétérogène, parfois de grande taille et évolutive. Il peut apparaître de novo ou résulter de la transformation maligne d'un naevus auparavant bénin.

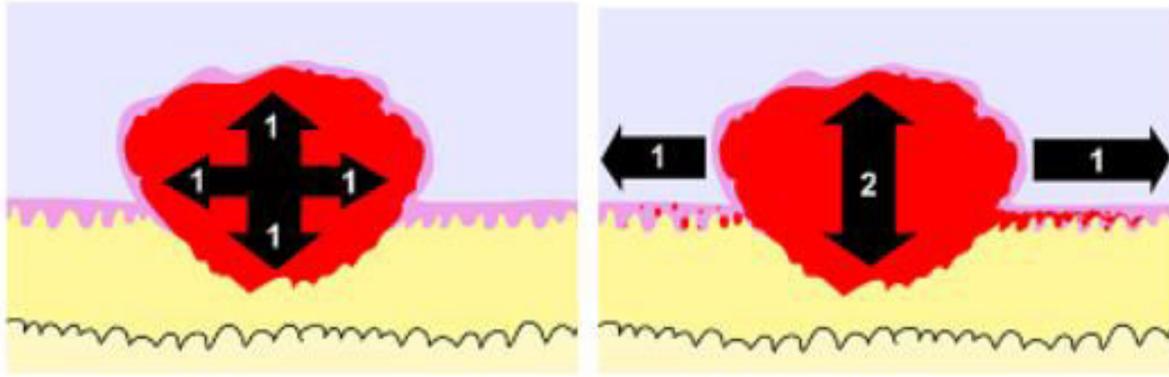
Il existe différents types de mélanome : SSM (superficial spreading melanoma), nodulaire, acral lentigineux et le Dubreuilh.

Le SSM représente 60 à 70% des mélanomes. Il a une croissance horizontale initiale, avant d'avoir une croissance verticale. Au cours de la croissance verticale, le risque de dissémination lymphatique est plus important. Il est fréquemment retrouvé sur les membres inférieurs chez la femme et sur le tronc chez l'homme.

Le mélanome nodulaire représente 10 à 20% des mélanomes. Il a une croissance d'emblée verticale, ce qui le rend plus agressif, avec un risque de métastases plus important (figure 3).

Le mélanome acral lentigineux représente 2 à 10% des mélanomes chez les sujets à peau blanche et 60% chez les sujets à peau noire. Il est situé aux extrémités. Il peut être sur la paume ou la plante, ou bien sous unguéal. Il est plutôt agressif.

Le mélanome de Dubreuilh représente 5 à 10% des mélanomes. Il survient chez des sujets plutôt âgés, en zone photo exposée, et a une phase d'extension horizontale très lente, qui peut aller jusqu'à plusieurs années.



Source : [ALD n° 30 - Guide médecin sur le mélanome cutané - Révision janvier 2012](#)

Figure 3 : La croissance d'emblée horizontale et verticale du mélanome nodulaire à gauche, et la croissance en 2 temps du mélanome SSM à droite.

Il peut être difficile de distinguer un mélanome des autres nævi, et notamment des nævi atypiques. Les critères ABCDE (figure 4) permettent, devant une lésion mélanocytaire, de distinguer un mélanome d'un nævus bénin(16). La présence d'au moins 2 critères doivent pousser le praticien à réaliser une biopsie exérèse de la lésion. Le critère E, correspondant à l'évolutivité de la lésion, est le plus sensible de tous. Cependant, la plupart du temps, le dermatologue se fait une idée globale du nævus de manière inconsciente en fonction des images stockées dans sa mémoire, ainsi qu'en comparant l'ensemble des nævi du patient entre eux(17). L'algorithme ABCDE reste un outil d'aide au diagnostic.

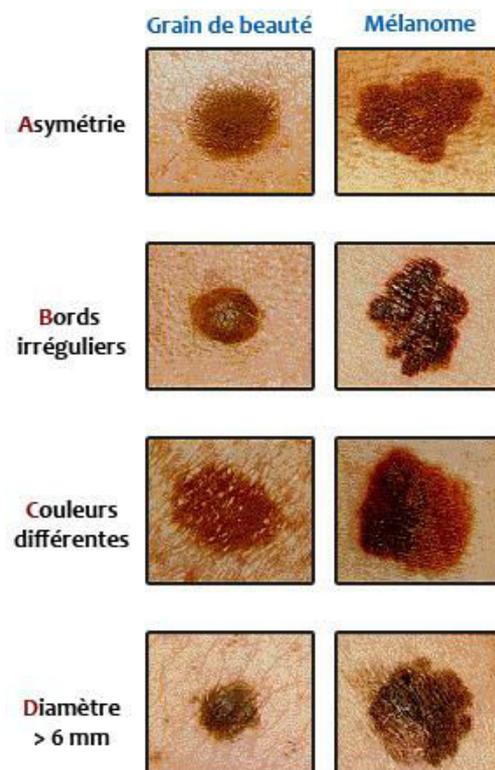


Figure 4 : les critères ABCD du mélanome

Si un naevus est différent de tous les autres, cela doit interpeller le dermatologue, et une exérèse se discute. Il s'agit du signe dit « du signe du vilain petit canard »(18). Il permet d'éviter l'exérèse de certains nævi, notamment en cas de syndrome des nævi atypiques.

b) Dermoscopique

La dermoscopie est actuellement une aide au diagnostic. C'est un examen opérateur-dépendant qui permet d'éliminer les éventuels diagnostics différentiels. Le dermatologue analyse la distribution et l'architecture de la mélanine dans le derme et dans l'épiderme, ce qui est invisible à l'œil nu, ainsi que la disposition des capillaires cutanés(19).

La première étape consiste à savoir si la lésion est mélanocytaire ou non. Il doit exister un des 5 critères suivants : réseau pigmentaire, globules bruns agrégés, pseudopodes ou courants radiaires, pigmentation bleue homogène, architecture parallèle (pour les lésions palmo-plantaires). Si aucun de ces critères n'est présent, il faut alors s'orienter vers une lésion d'une autre nature. Lorsque la lésion est identifiée comme mélanocytaire, il faut s'appuyer sur l'un des algorithmes existant, afin de rechercher des signes évocateurs de mélanome, en fonction de la localisation de la lésion(20) (21). Les critères ABCD dermoscopiques peuvent également être utiles au diagnostic de mélanome (22) (23).

La dermoscopie, à condition d'avoir un dermatologue entraîné, permet de diagnostiquer des mélanomes avec plus de précision que sans dermoscope (24) (25).

c) Histologique

La confirmation diagnostique d'un mélanome est histologique. Une biopsie exérèse doit être réalisée devant toute lésion évocatrice de mélanome.

L'examen histologique permet tout d'abord de confirmer la nature mélanocytaire de la lésion. Il permet de mesurer l'indice de Breslow, qui correspond à la mesure en millimètre de l'épaisseur de la lésion, comprise entre la couche granuleuse de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde. Les mélanomes dits « in situ », n'envahissent pas le derme.

Cet indice est un facteur pronostique indépendant, prédictif du risque de récurrence et de décès. L'indice de Clark correspond à l'envahissement en profondeur dans le derme. Il s'agit d'un ancien facteur pronostique qui a été retiré de la 7ème classification AJCC de 2009.

L'ulcération doit être précisée sur le compte rendu histologique. Elle correspond à une absence complète d'épiderme associée à une réaction inflammatoire du derme sous-jacent. L'ulcération est un facteur de mauvais pronostic. Il minimise l'indice de Breslow.

L'index mitotique correspond au nombre de mitose au niveau du derme et doit être mesuré à l'endroit où les mitoses sont les plus importantes. Il s'agit d'un facteur pronostique.

On peut observer des régressions spontanées qui correspondent histologiquement à une destruction des mélanocytes par un processus inflammatoire. Ce phénomène peut entraîner une sous-évaluation de l'indice de Breslow, et induire de faux bons pronostics. Son impact pronostique reste encore débattu.

4) Stades du mélanome

La classification pronostique de l'American Joint Committee of Cancer (AJCC) a été réactualisée en 2009. En effet, la dernière version datait de 2001. Nous sommes désormais à la 7^{ème} version. Une nouvelle version est prévue pour janvier 2018.

Cette classification a été établie après l'analyse multivariée de 30946 patients avec un mélanome stade I, II et III et 7972 patients avec un stade IV. Elle a été revue pour clarifier la classification TNM, dont découlent les stades du mélanome selon l'AJCC (figure 5).

Les facteurs pronostiques qui ont été soulignés sont l'épaisseur du mélanome, la présence d'une ulcération et le nombre de mitoses par millimètre carrés. Le dernier item ne figurait pas dans la 6^{ème} version de l'AJCC.

Après l'exérèse chirurgicale d'un mélanome, la prise en charge du patient dépendra de cette classification.

Classification	Epaisseur (mm)	Ulcération/mitoses
T		
Tis	Mélanome in situ	NA
T1	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm ² B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2	A: sans ulcération B: avec ulcération
T3	2,01-4	A: sans ulcération B: avec ulcération
T4	> 4	A: sans ulcération B: avec ulcération
N	Nombre de ganglions métastatiques	Charge métastatique ganglionnaire
N0	0	NA
N1	1	A: micrométastase* B: macrométastase**
N2	2-3	A: micrométastase* B: macrométastase** C: métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques
N3	≥ 4 ganglions lymphatiques métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions lymphatiques métastatiques	
M	Site	LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion	Normal
M1b	Métastases pulmonaires	Normal
M1c	• Toute autre métastase viscérale • Toutes métastases à distance	Normal Elevé

NA: non applicable; LDH: lactate déshydrogénase; TNM: tumor, node, metastase.
* Les micrométastases sont diagnostiquées avec la technique du ganglion sentinelle.
** Les macrométastases sont définies comme ganglions métastatiques cliniquement décelables et confirmés histologiquement.

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0	IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
IIIB	T3a T3b	N0 N0	M0 M0	IIIB	T3a T3b	N0 N0	M0 M0
IIC	T4a T4b	N0 N0	M0 M0	IIC	T4a T4b	N0 N0	M0 M0
III	Tout T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a T1-4a T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a T1-4b T1-4b T1-4b Tout T	N1a N2a N1a N2a N1b N2b N2c N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1

* Défini cliniquement et radiologiquement.
** Défini après la pathologie du ganglion sentinelle ou du curage ganglionnaire.

Figure 5 : La classification AJCC 2009 et le stade TNM

5) Examens complémentaires

Une fois que le diagnostic de mélanome a été posé, certains examens sont nécessaires.

Il est tout d'abord indispensable d'effectuer un examen cutané et muqueux complet à la recherche d'une autre lésion mélanocytaire ou de métastases. L'ensemble des aires ganglionnaires doit être palpé. Un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels, ainsi qu'un examen clinique plus général avec une auscultation cardio pulmonaire et une palpation abdominale permettent de déceler une possible atteinte systémique. Cet examen doit être pratiqué lors de chaque consultation de suivi. Le rythme de ces consultations est défini par le stade AJCC.

D'autres examens complémentaires sont conseillés devant la découverte d'un mélanome, ainsi que durant le suivi.

a) Imagerie

Les recommandations de 2016 de la société française de dermatologie imposent un bilan initial, à réaliser au moment du diagnostic de mélanome. Ces examens vont dépendre du stade AJCC au moment du diagnostic(26). Il est important de souligner, que de manière indépendante du stade AJCC, des examens d'imagerie pourront être réalisés devant des points d'appels cliniques.

Aux stades IA et IB, aucun examen d'imagerie n'est préconisé de manière systématique.

Aux stades IIA et IIB, seule une échographie de l'aire ganglionnaire de drainage doit être réalisée.

Aux stade IIC et IIIA, une échographie de l'aire de drainage doit être réalisée. On peut réaliser un scanner thoraco abdomino pelvien (TDM TAP) et un scanner cérébral ou un TEP scanner, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée.

Au stade IIIC, ou avant le curage ganglionnaire au stade IIIA, la technique du ganglion sentinelle peut être proposée.

Aux stades IIIB et IIIC, le TDM TAP et le scanner cérébral ou le TEP scanner doivent être réalisés.

Au stade IV, un TDM TAP, une IRM cérébrale ou un scanner cérébral, ainsi qu'un TEP TDM, doivent être réalisés(27).

Il est à noter que l'IRM cérébrale est plus sensible que le TEP scanner ou le scanner cérébral pour la détection des métastases cérébrales. Pour les neuro oncologues, il s'agit de l'examen de référence. Cependant, pour des raisons pratiques (délais, contre-indications, indisponibilité..), le scanner cérébral est souvent privilégié(28).

Le suivi d'un patient atteint d'un mélanome dépend de son stade TNM.

b) Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle, réalisée dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment le cancer du sein, permet d'identifier le premier relais ganglionnaire du mélanome.

Un colorant ainsi qu'un traceur radioactif sont injectés au niveau de la cicatrice du mélanome. Le ganglion mis en évidence au niveau de l'aire de drainage est alors retiré chirurgicalement, et analysé à la recherche de micro métastases.

Si le ganglion sentinelle est positif, un curage ganglionnaire est alors réalisé.

Les experts ne recommandent pas cette technique de manière systématique. Elle n'a pas démontré de bénéfice en termes de survie globale. Elle peut être réalisée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocole d'évaluation, ou pour les mélanomes avec un Breslow supérieur à 1 mm ou ulcérés(29) (26).

Cette technique permet d'éviter un curage ganglionnaire systématique qui n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale, mais sa morbidité est importante.

c) Biologie moléculaire

Devant les nouvelles options thérapeutiques que nous apportent les anti BRAF, la recherche de cette mutation doit être effectuée systématiquement dans les stade IV.

Aucun élément bibliographique permet de déterminer le meilleur moment pour rechercher cette mutation. Elle doit être effectuée à partir des stades IIC et III, afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement si cela devait être nécessaire.

La recherche des mutations NRAS et c-KIT, ainsi que d'un réarrangement ALK restent du domaine de la recherche clinique puisqu'il n'existe pas de traitement ayant l'AMM dans le mélanome visant ces cibles(26).

6) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un mélanome dépend du stade AJCC. Seule l'exérèse chirurgicale constitue un traitement potentiellement curatif du mélanome. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, le pronostic du mélanome dans les formes évoluées reste réservé.

a) Chirurgie

L'exérèse chirurgicale du mélanome constitue la première prise en charge. Elle permet également de confirmer le diagnostic.

Une reprise doit systématiquement être réalisée. Les marges vont dépendre de la profondeur de l'infiltration du mélanome, soit de l'indice de Breslow. Ces marges ont été réévaluées en 2016(26) :

- Mélanome in situ : marge de 0,5 cm
- Breslow entre 0,1 et 1mm : marge de 1 cm
- Breslow entre 1,01 et 2 mm : marge de 1 à 2 cm
- Breslow supérieur à 2 mm : marge de 2 cm

Le curage ganglionnaire est à effectuer si le ganglion sentinelle est positif et si des adénopathies sont retrouvées lors de l'examen clinique ou sur les examens d'imagerie.

Les métastases uniques opérables doivent être retirées chirurgicalement en fonction du contexte.

b) Radiothérapie

Elle peut être proposée en traitement adjuvant après un curage ganglionnaire si le patient est à haut risque de récurrence locale. Selon une étude, le risque de récurrence locale est important si le curage met en évidence des adénopathies métastatiques (au moins 1 adénopathie métastatique au niveau parotidien, ou au moins 2 au niveau cervical ou axillaire, ou au moins 3 en inguinal), ou en cas de rupture capsulaire, ou si l'adénopathie positive mesure plus de 3 cm en cervical ou plus de 4 cm en axillaire ou inguinal. Cette radiothérapie adjuvante diminuerait le risque de récurrence locale mais n'aurait aucun effet sur la survie sans progression(30). De plus, les effets indésirables secondaires de la radiothérapie sont fréquents (fibrose du tissu cutané ou sous cutané, augmentation de volume du membre)(31).

La radiothérapie peut également être proposée en cas de lésion viscérale unique et de maladie peu évolutive.

La radiothérapie stéréotaxique est une technique d'irradiation très précise, permettant de délivrer de fortes doses et de limiter l'irradiation des tissus sains à proximité de la tumeur. Elle permet de traiter des lésions cérébrales de moins de 3 cm(28). Les lésions de tailles supérieures ont un risque important de radionécrose. Les résultats sont proches de ceux obtenus avec la chirurgie(32).

Pour la prise en charge des métastases cérébrales, l'irradiation encéphalique totale (IET) se pratique de moins en moins. En effet, il n'y a pas de gain en termes de survie mais le patient présente un risque de détérioration cognitive. Il n'y a pas non plus de bénéfice en termes de survie à réaliser une IET après une radiothérapie stéréotaxique pour des patients présentant de multiples métastases cérébrales. Pour les patients présentant de multiples métastases cérébrales et un indice OMS élevé, l'IET se discute. La prise en charge palliative est également une option à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire(33).

En cas de métastases peu nombreuses (inférieure à 4), il n'y a pas d'intérêt à réaliser d'IET. La priorité doit rester la préservation de l'encéphale. En cas de récurrence, d'autres séquences de radiothérapie stéréotaxiques peuvent être effectuées.

La radiothérapie peut être proposée à titre palliatif dans les situations où les lésions ne sont pas accessibles à la chirurgie, ou si l'état général du patient est faible.

c) Traitement systémique adjuvant

A l'heure actuelle, le seul traitement systémique adjuvant pouvant se discuter est l'interféron (dans sa forme non pegylée) à faible dose(26). L'observation simple se discute également. La méta analyse de la Cochrane de 2013 a montré que la survie sans récurrence était plus importante dans le groupe interféron. Cependant, lors de l'analyse en sous-groupe, la survie globale était meilleure dans le groupe faible dose, avec des effets secondaires moins importants. Dans les groupes forte dose et dose intermédiaire, la survie globale n'était pas significativement supérieure à leur comparateur(34). Cependant, le bénéfice de l'interféron faible dose serait valable pour les stades II, et non pour les stades III.

Un essai de phase III a comparé l'efficacité de l'interféron faible dose et forte dose chez des patients présentant un mélanome avec un Breslow supérieur ou égal à 1,5mm et sans

adénopathie à l'examen clinique. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'interféron faible dose et forte dose. Mais l'interféron pegylé était associé à un nombre plus élevé d'effets indésirables grade 3 ou 4, et d'arrêts temporaires de traitement(35).

Il reste important de motiver les patients à participer à des essais thérapeutiques. Des essais sont actuellement en cours pour étudier le bénéfice des thérapie ciblées ou des immunothérapies en traitement adjuvant.

d) Thérapies ciblées

Environ la moitié des mélanomes est mutée BRAF. La mutation la plus fréquente est la V600E. Les thérapies ciblées agissent sur la cascade des MAP kinases en ciblant précisément des protéines qui y interviennent. Les anti BRAF ont montré une efficacité supérieure à la dacarbazine. Devant un échappement fréquent après quelques mois de réponse, une autre molécule a été développée : les inhibiteurs de MEK.

Aujourd'hui, les anti BRAF et les anti MEK sont recommandés d'emblée en association.

Nous détaillons plus précisément ces traitements dans la 2^{ème} partie.

e) Immunothérapie

Lors de son développement systémique, le mélanome, acquiert des mécanismes de résistance vis-à-vis du système immunitaire du patient. La tumeur empêche l'action des lymphocytes et leur défense contre la maladie. L'immunothérapie agit à différents check points (figure 6).

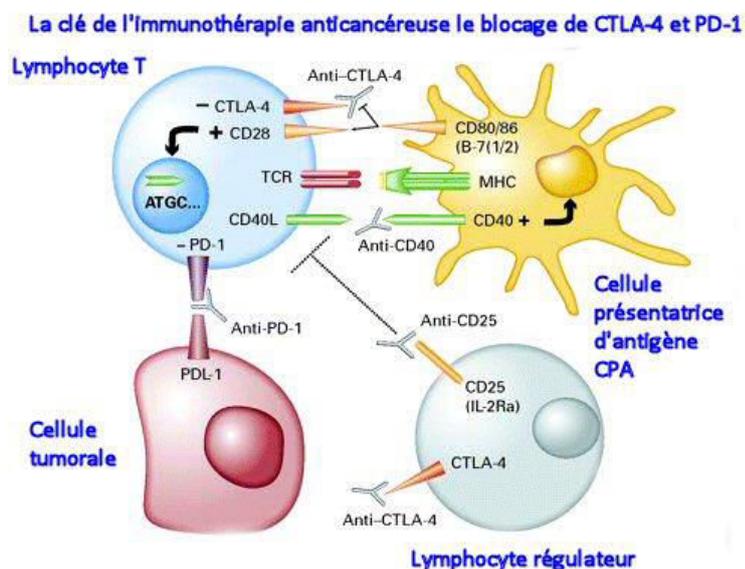


Figure 6 : L'immunothérapie et le blocage de PD1 et de CTLA4(36)

- Les anti CTLA4

Le CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) est un récepteur exprimé par certaines cellules T activées. Le CTLA4 entraîne l'inactivation du lymphocyte T lorsqu'il interagit avec la cellule présentatrice d'antigène. Ce mécanisme, qui freine la réponse immunitaire, assure le maintien d'une tolérance immunitaire. La tumeur profite de ce mécanisme physiologique pour se développer.

Les anti CTLA4 lèvent cette inhibition immunitaire et activent donc les lymphocytes T cytotoxiques qui vont agir sur la tumeur.

L'ipilimumab est le premier anti CTLA4 ayant obtenu l'AMM dans le mélanome métastatique en juillet 2011. L'étude ayant permis l'AMM a comparé l'ipilimumab au gp 100 (qui avait montré un taux de réponse satisfaisant)(37). Une étude de phase III comparant l'ipilimumab plus la dacarbazine contre la dacarbazine plus placebo, a montré une survie globale plus importante dans le groupe ipilimumab plus dacarbazine, qui se maintenait dans le temps (3 ans de recul). Cependant, les effets secondaires de grade 3-4 étaient importants dans le groupe ipilimumab plus dacarbazine.

Les effets secondaires fréquents de cet anti CTLA4 sont les troubles gastro-intestinaux à type de colite sévère dans certains cas, des manifestations cutanées et endocriniennes. Il est parfois nécessaire d'avoir recours aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs.

- Anti PD1

Le programmed death 1 est un récepteur exprimé à la surface de certains lymphocytes activés. Le ligand PDL1 est présent à la surface de certaines cellules tumorales. Lorsque ces derniers se lient, le lymphocyte est inactivé et n'exerce pas son activité anti tumorale. L'anti PD1 empêche cette liaison et stimule donc l'activation des lymphocytes T contre les cellules tumorales.

Le nivolumab et le pembrolizumab sont les deux anti PD1 ayant l'AMM en France.

Une étude a comparé l'efficacité du nivolumab à celle de la dacarbazine chez des patients n'ayant pas reçu d'ipilimumab au préalable et n'étant pas mutés BRAF. La survie sans progression était de 5,1 mois dans le groupe nivolumab, contre 2,2 mois dans le groupe dacarbazine. L'efficacité du nivolumab était supérieure à celle de la dacarbazine pour la survie globale et la survie sans progression(38).

Le pembrolizumab a été comparé à l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome métastatique. Deux posologies de pembrolizumab ont été étudiées, mais leur efficacité était similaire. La survie sans progression à 6 mois était d'environ 46% pour les groupes pembrolizumab contre 26,5% pour le groupe ipilimumab.

Les effets secondaires de grade 3-4 étaient moins importants dans le groupe pembrolizumab(39).

Les anti PD1 entraînent généralement une asthénie, des éruptions cutanées, des diarrhées, et une baisse d'appétit, mais ces effets secondaires sont rarement de grade 3-4.

Devant ces réponses intéressantes à l'ipilimumab et aux anti PD1, une étude a été réalisée sur l'efficacité de la combinaison ipilimumab plus nivolumab, comparée à l'ipilimumab seul et au nivolumab seul. La survie sans progression était de 11,5 mois pour l'association, contre 6,9 mois pour le nivolumab et 2,9 mois pour l'ipilimumab. Chez des patients naïfs de toute immunothérapie, l'association a montré une efficacité supérieure(40).

f) Chimiothérapies

Les chimiothérapies étaient le traitement de référence avant l'apparition des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

Aujourd'hui, la dacarbazine reste la chimiothérapie de référence. Malgré un taux de réponse très faible(41), son efficacité reste supérieure au temozolomide(42).

La fotemustine peut être proposée en cas de métastases cérébrales, car elle passe la barrière hémato méningée. Chez les patients sans métastase cérébrale, l'apparition de ces dernières était plus tardive chez les patients traités par fotemustine que par dacarbazine(43).

g) décision thérapeutique des traitements systémiques pour les mélanomes métastatiques

Un traitement par immunothérapie ou chimiothérapie est indiqué pour les mélanomes stade IV.

Pour les patients atteints d'un mélanome non muté BRAF, un traitement par immunothérapie est proposé en première intention. On peut proposer un anti PD1 seul ou en association avec un anti CTLA4.

Pour les patients atteints d'un mélanome muté BRAF, il n'y a pas de donnée permettant de déterminer s'il faut commencer par l'association anti BRAF et anti MEK ou par l'immunothérapie(44).

II- Mutations BRAF

Des thérapies ciblées ont vu le jour dans le traitement du mélanome métastatique. La mutation de la protéine BRAF, intervenant dans la cascade des MAP kinases, qui régule la survie cellulaire, est une des principales cibles.

1) Voie des MAP kinases

La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire. Cette voie joue un rôle dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire (figure 7).

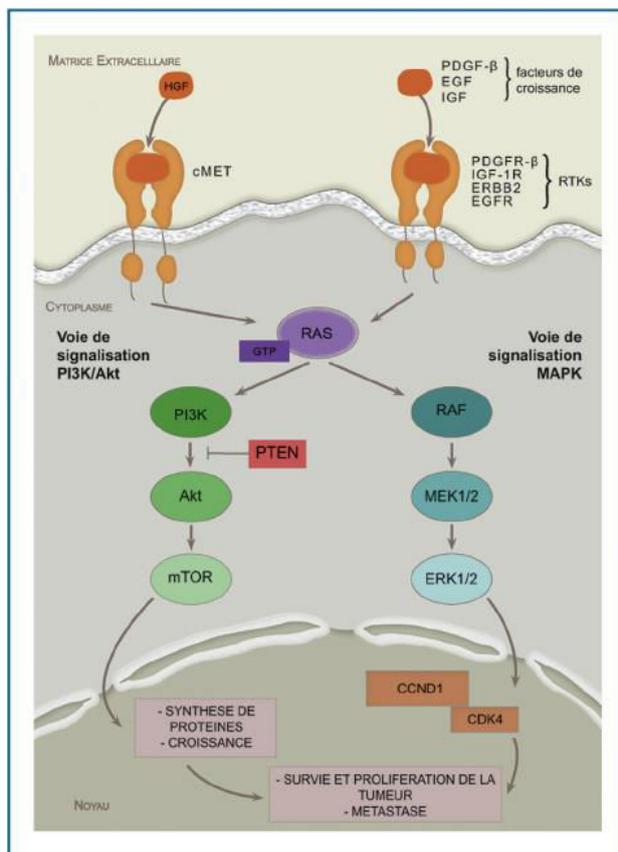


Figure 7 : L'intrication des voies des MAP Kinases et de PI3K/AKT(45)

Un facteur de croissance ou une cytokine active un récepteur membranaire, qui va lui-même activer cette voie. Ces récepteurs membranaires ont une activité de phosphorylation des résidus tyrosines, ou activité tyrosine kinase, qui permet d'activer le récepteur membranaire par auto phosphorylation. Ceci entraîne ensuite une cascade de phosphorylation de nombreuses protéines intra cytoplasmiques, et l'activation de la prolifération cellulaire.

Cette voie peut être activée de différentes manières. L'EGFR (epidermal growth factor receptor) est un des principaux récepteurs des facteurs de croissance qui permet l'activation de la voie RAS/MAPK. Des mutations somatiques au niveau des proto oncogènes qui codent pour RAS ou RAF activent également cette voie. Dans certains cancers, notamment le cancer

colo rectal et le mélanome, ces mécanismes d'activations peuvent être des cibles thérapeutiques.

Nous ne détaillerons pas le mécanisme d'activation anormale de l'EGFR, principalement impliqué dans les cancers colo rectaux.

Dans la famille des proto oncogènes RAS, on dénombre 3 gènes : HRAS, NRAS et KRAS(46). Ces gènes codent pour des protéines localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique. Ces protéines RAS sont des GTPases. Ce qui explique leur mécanisme d'action.

Ces dernières jouent le rôle d'un interrupteur des voies de signalisation. Elles ont un état actif, où elles sont liées au GTP (guanosine tri phosphate), et un état inactif, où elles sont liées au GDP (guanosine di phosphate) (figure 8). L'inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des GTPases, et par l'activité GTPase de RAS(47).

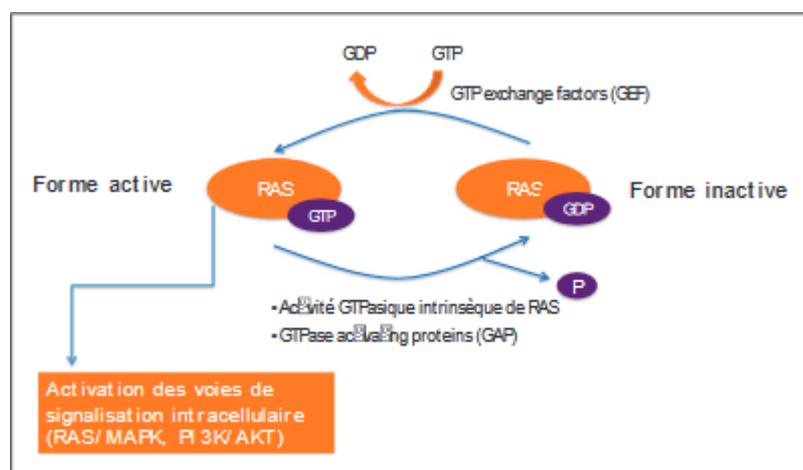


Figure 8 : Activation des protéines RAS et de la voie des MAP Kinases

Lorsqu'elles sont à l'état actif, elles interagissent avec RAS, et activent les voies de signalisation RAS/MAPK et aussi PI3K/AKT. Ces deux voies sont donc étroitement liées.

L'activation de la voie des MAP kinases, commence par l'activation de la protéine RAF par RAS. RAF va ensuite activer MEK par phosphorylation, qui va elle-même activer ERK par double phosphorylation. Ceci entraîne l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription(48).

2) Mutations BRAF dans le mélanome

Entre 33 et 47% des mélanomes primitifs sont mutés BRAF. Entre 41 et 55% des mélanomes métastatiques le sont également(49). Il s'agit donc d'une cible thérapeutique pouvant intéresser une proportion non négligeable des patients atteints d'un mélanome.

a) Définition et mécanisme d'activation

La protéine BRAF est codée par le gène BRAF, situé sur le chromosome 7q. Les protéines BRAF ont en commun 3 régions : CR1, CR2 et CR3. C'est dans la partie CR3 que l'on retrouve le

domaine kinase. La phosphorylation des résidus thréonine 599 et sérine 602, provoque l'activation de la protéine et donc l'activation de la voie de MAP kinases (figure 9). La mutation la plus fréquente est la mutation V600E. Elle représente 74 à 90 % des mélanomes mutés BRAF. Cette mutation est localisée au niveau de l'exon 15, et résulte de la substitution d'une valine en acide glutamique en position 600.

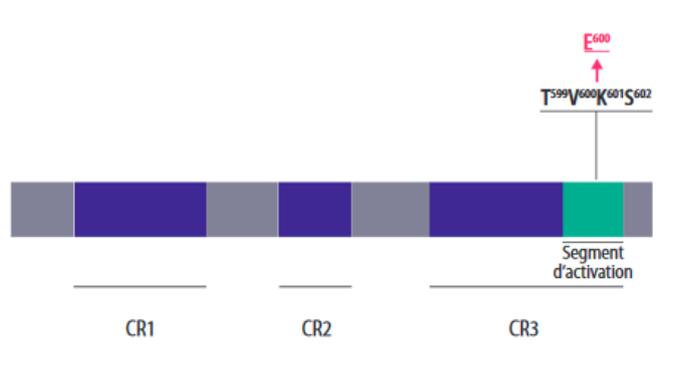


Figure 9 : Schéma de la protéine BRAF et de sa mutation

La protéine BRAF mutée V600E a une activité kinase 500 fois supérieure à la protéine sauvage(50).

Il existe une autre mutation de la protéine BRAF retrouvée dans 16 à 29% des mélanomes mutés. Cette mutation est aussi située sur l'exon 15, mais la valine en position 600 et la lysine en position 601, sont remplacées par une aspartate (figure 10). Il s'agit de la mutation V600K.

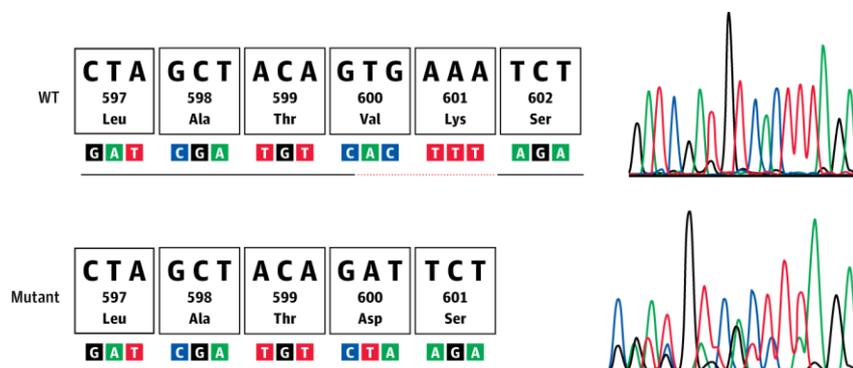


Figure 10 : La mutation BRAF V600K(51)

Il est à noter qu'environ 75 différentes mutations de la protéines BRAF impliquées dans le mélanome ont été décrites.

La mutation BRAF est une mutation acquise et somatique. En effet, les expériences de génétique moléculaire effectuées chez la souris ont montré que la mutation germinale de BRAF entraînait une létalité embryonnaire(52).

b) Mutation BRAF et risque de mélanome

La mutation BRAF n'est ni nécessaire ni suffisante pour entraîner l'apparition d'un mélanome. Des données ont d'ailleurs montré que la mutation BRAF V600E jouait un rôle dans la melanogénèse des nævi et dans leur sénescence, tous comme dans la formation des mélanomes. Le mécanisme est mal connu, mais pour qu'il y ait la formation d'un mélanome, d'autres facteurs entrent en jeu. La prolifération mélanocytaire entraînée par BRAF, provoque la sénescence des mélanocytes, avec un arrêt du cycle cellulaire provoqué par la protéine P16 (codée par le gène CDKN2A). Cette protéine a été retrouvée dans les nævi, au même titre que la beta-galactosidase, qui est un marqueur de sénescence(53). Des souris mutées BRAF et exposées à des carcinogènes comme le rayonnement UV, ont plus de risque de développer un mélanome(54).

Ceci suggère donc que d'autres évènements, sont nécessaires pour la formation des mélanomes (figure 11) (55).

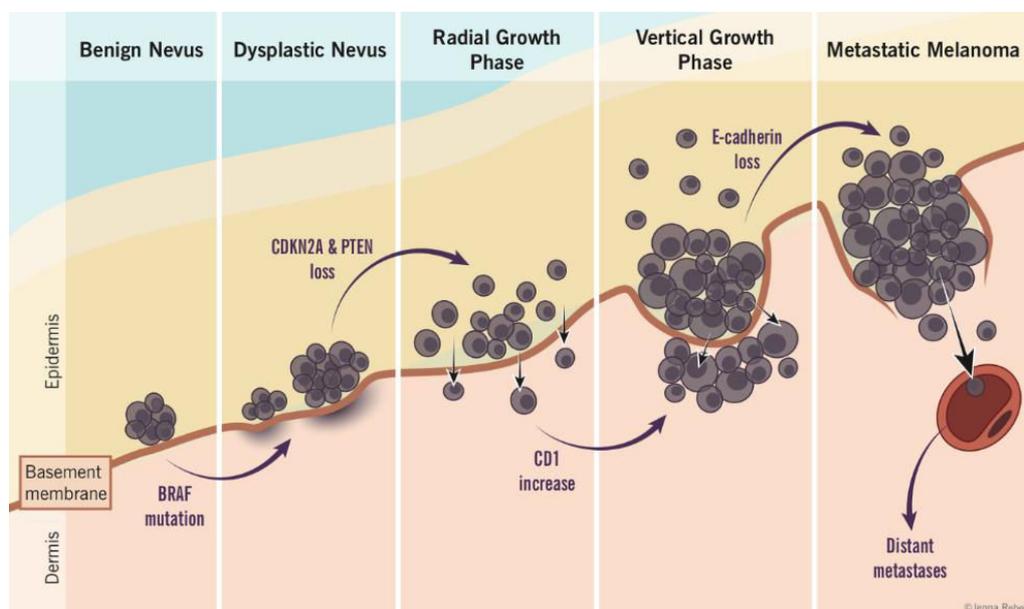
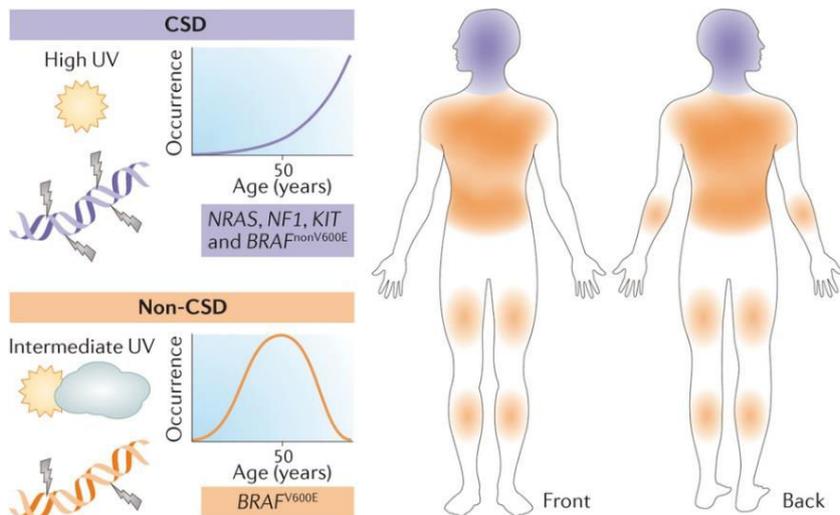


Figure 11 : Implication de la mutation BRAF dans la mélanogénèse et le développement des mélanomes(56)

c) Caractéristiques et pronostics des mélanomes mutés BRAF

Parmi les mutation BRAF, la plus fréquente est la V600E(49). Plusieurs études ont cherché à connaître les caractéristiques des mélanomes mutés BRAF.

La mutation est plus fréquente chez les patients jeunes. Il s'agit la plupart du temps, de mélanomes de type SSM et localisés sur les zones qui n'ont pas subi de photo exposition chronique, notamment le tronc (figure 12) (57).



Nature Reviews | Cancer

Figure 12 : La mutation BRAF en fonction des zones photo exposées (58)

Il est important de noter que la mutation BRAF d'un mélanome muté n'est pas toujours retrouvée lors de l'analyse en biologie moléculaire de ses métastases. Une étude ayant analysé 300 tumeurs a mis en évidence une hétérogénéité du profil mutationnel chez un même patient. Un traitement par thérapie ciblée peut être introduit, mais des études plus approfondies sont nécessaires pour connaître la réponse chez ce type de patients(59).

La mutation BRAF serait plutôt de mauvais pronostic. Une étude avec 48 mois de suivi a pu déterminer que la survie sans progression était moins importante chez les patients mutés que les non mutés, et ce, après ajustement de certaines facteurs comme le Breslow, la présence d'une ulcération, le nombre de mitose, la localisation, l'âge et le sexe(60). La présence de la mutation BRAF serait un facteur pronostique indépendant(61) (62).

3) Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont utilisées dans différents type de cancers. Elles permettent de bloquer le développement de la cellule tumorale à un niveau précis.

a) Les anti BRAF

Le sorafenib est un inhibiteur multi-kinase. Il a été testé dans un essai de phase I chez des patients atteints de mélanome. Les résultats de cette étude n'étaient pas concluants, que ce soit en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie. Ce traitement est actuellement utilisé dans le cancer du rein.

Un autre inhibiteur de BRAF a alors été testé, il s'agit du vemurafenib. Le premier essai de phase I a été publié en 2010 et montrait une efficacité du vemurafenib chez les patients mutés(63). L'essai de phase II publié en 2012 a été effectué sur 132 patients mutés. 53% des patients obtenaient une réponse complète et 47% avaient une réponse partielle. La médiane de survie sans progression était de 6,8 mois et de 15,9 mois pour la médiane de survie(64).

L'étude de phase III, BRIM3, a été réalisée en 2014. Elle comparait l'efficacité du vemurafenib à la dacarbazine, qui était à l'époque, le traitement standard du mélanome. 675 patients ont été inclus dans 104 centres et dans 102 pays. Un an après le début des inclusions, devant le taux de réponses obtenues dans le bras vemurafenib, un cross over a été réalisé. Il a été mis en évidence un bénéfice pour la survie globale avec une diminution de plus de 60% du risque de décès. La médiane de survie sans progression était de 6,9 mois avec le vemurafenib, contre 1,6 mois avec la dacarbazine(65) (66).

Un autre inhibiteur de BRAF a vu le jour : le dabrafenib. Un essai de phase III réalisé entre décembre 2010 et septembre 2011, incluant 733 patients, a montré une réponse objective de 50%, contre 6% pour la dacarbazine. La survie sans progression était de 5,1 mois pour le dabrafenib, contre 2,7 mois pour la dacarbazine(67).

Les anti BRAF ne sont pas sans effets secondaires. La plupart des effets secondaires sont cutanés. On note des rash cutanés, pilotropes ou non. Une photosensibilité a été mise en évidence chez presque la moitié des patients. Certains patients ont vu apparaître des carcinomes spinocellulaires ou des kerato-acanthomes. Des lésions mélanocytaires émergentes sont possibles. Les nævi déjà existants peuvent se modifier et des mélanomes peuvent apparaître sous traitement. Ces mélanomes ne sont pas mutés BRAF mais les expressions de la cycline D1 et du p AKT étaient élevées. Une surveillance cutanée étroite doit donc être réalisée au cours du traitement(68) (69) . Une hyperkératose palmo plantaire est présente chez environ 20% des patients, mais est très invalidante au quotidien, en raison de douleurs lors de la marche. Des alopecies peuvent également apparaître(70) (71). Des effets secondaires généraux, à type d'hyperthermie, d'asthénie, d'arthralgies et de nausées sont également possibles.

b) Les anti MEK

Une étude de phase I a été réalisée chez des patients mutés BRAF, des patients BRAF sauvages et d'autres avec un statut mutationnel inconnu. Les résultats étaient mitigés avec des réponses intéressantes chez les patients mutés(72). Une étude de phase II a été réalisée chez des patients mutés, après échec des anti BRAF et chez des patients naïfs de thérapie ciblée (mais pouvant avoir reçu de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie). Les résultats montraient une réponse intéressante chez les patients naïfs de toute thérapie ciblée, alors que peu de réponses ont pu être observées chez les autres patients. Cette étude suggère qu'il existe une résistance aux anti MEK chez des patients qui ont présenté une résistance aux anti BRAF(73). Une étude de phase III a alors été réalisée chez des patients mutés BRAF V600E ou V600K. On comparait l'efficacité des anti MEK à la dacarbazine. Cette étude réalisée sur 322 patients montrait une survie sans progression de 4,8 mois dans le groupe anti MEK, contre 1,5 mois dans le groupe chimiothérapie. Les effets secondaires observés avec les anti MEK sont des diarrhées, des éruptions cutanées, des œdèmes périphériques, une réduction de la fraction d'éjection cardiaque et une toxicité oculaire(74).

c) Association anti BRAF et anti MEK

Devant les résistances acquises après traitements par anti BRAF ou anti MEK, et leur efficacité en monothérapie, il a été décidé de tester leur efficacité en bithérapie.

L'essai de phase I/II a montré une augmentation du nombre de réponses partielles et complètes, qui étaient de 76% avec la combinaison, contre 54% avec le dabrafenib en monothérapie(75). Une partie indépendante de cette étude a étudié la réponse à l'association anti BRAF et anti MEK chez des patients qui ont déjà échappé au traitement par anti BRAF seul, et chez des patients naïfs de tout traitement par thérapie ciblée. Il a été montré que l'efficacité de la combinaison était moins importante chez les patients qui avaient reçu un traitement par anti BRAF pendant plus de 6 mois, et auquel ils avaient échappé. Il serait donc plus intéressant de débiter d'emblée le traitement en bi thérapie, pour les patients mutés BRAF(76).

Des essais de phase III ont comparé la bi thérapie au dabrafenib seul. Chez des patients naïfs de toute thérapie ciblée et atteints d'un mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV. Une étude en double aveugle étudiant le dabrafenib et le trametinib et le dabrafenib plus le placebo a montré une efficacité sur le long terme avec une survie sans progression à 3 ans chez 22% des patients traités avec la combinaison, contre 12% en monothérapie. La survie à 3 ans était de 44% contre 32%(77) (78).

Les résultats des essais étudiant le dabrafenib et le trametinib en combinaison, sont comparables à ceux étudiant le vemurafenib au cobimetinib(79).

Les effets indésirables que l'on retrouvait sous anti BRAF seuls, ne sont pas retrouvés sous bithérapie. En effet, aucun cas de carcinome spino cellulaire ou de kerato-acanthome n'a été décrits chez les patients sous combinaison. Par ailleurs, la plupart des autres effets secondaires cutanés ne sont pas retrouvés, comme l'hyperkératose palmo-plantaire, ce qui rend la qualité de vie des patients meilleure sous anti BRAF et anti MEK, que sous anti BRAF seul(80). Cependant, la fièvre qui était déjà présente chez les patients traités par anti BRAF, peut se manifester chez les patients sous bithérapie. 59% des patients développent une hyperthermie (définie comme supérieure à 38°C), et elle apparait dans les 19 jours qui suivent le début du traitement, en moyenne(81).

La réponse au traitement par bithérapie est variable selon les patients. Il apparaîtrait que les patients avec un taux normal de LDH et moins de 3 sites métastatiques, ont une survie sans progression et une survie globale plus longue que les patients avec un taux de LDH supérieur à 2 fois la normale(82). La survie serait également plus longue chez les femmes(83).

III- Albumine et cancer

1- Albumine

L'albumine est produite par les hépatocytes. Elle provient de la pré-pro-albumine qui se modifie en pro-albumine. La pro-albumine devient ensuite pré albumine. L'albumine est composée de 585 acides aminés et son poids moléculaire est de 66438 Da. Sa durée de vie est entre 28 et 36 jours.

L'albumine constitue environ 50% des protéines plasmatiques et est le principal déterminant de la pression oncotique. Entre 12 et 25g d'albumine est produite par jour chez un adulte jeune. Dans des conditions physiologiques, 20 à 30% des hépatocytes participent à la fabrication de l'albumine. Il n'y a pas de stockage hépatique, et donc pas de réserve qui peut être utilisée à la demande. Mais au cours de situations particulières, la production d'albumine peut augmenter de 200-300%. Lors de situations inflammatoires comme une infection ou un stress physique, la production d'albumine diminue. Les agents régulateurs de la production hépatique d'albumine sont des cytokines hépatiques, comme l'IL6 et le TNF, impliquées dans l'inflammation systémique.

Les 3 mécanismes physiopathologiques de l'hypoalbuminémie sont un défaut de synthèse (par carence alimentaire, hépatopathies, et malabsorption), des pertes excessives (par hypercatabolisme, perte rénale, cutanée ou digestive), et hypercatabolisme protidique (sepsis, maladies inflammatoires et cancer).

L'albumine exerce plusieurs fonctions au sein de l'organisme comme la régulation de la pression oncotique et la liaison et le transport de métabolites, gaz et molécules exogènes comme les médicaments(84).

2- Rôle pronostique dans les cancers

a) Dans les cancers en général

De nombreuses études ont été réalisées dans diverses pathologies cancéreuses afin de déterminer si le taux d'albumine pouvait être un facteur pronostique.

Une revue de la littérature réalisée en 2010 a recensé 59 études épidémiologiques qui portaient sur l'association entre les taux d'albumine avant traitement et la survie. Les pathologies concernées étaient le cancer colo rectal, pulmonaire, les cancers gynécologiques, et 8 articles étaient réalisés sur de multiples cancers. 49 des 59 études établissaient un lien entre le taux d'albumine et la survie. De manière significative, un taux d'albumine inférieur à 35g/l était lié à une survie globale plus courte(85).

Une étude réalisée chez 1465 patients atteints de cancer colo rectal retrouvait une albuminémie moyenne de 34,2g/l. Le taux d'albumine était significativement associé au stade TNM. Les patients pour qui l'albuminémie était inférieure à 34,2g/l, avaient un stade TNM plus avancé. Pour les patients avec un TNM à II, III, ou IV, le stade TNM et le taux d'albumine en association, étaient significativement liés à la survie globale(86).

Une étude réalisée sur 556 patients atteints de cancer colo rectal comparait l'index pronostic nutritionnel (PNI) et la survie post opératoire après une colectomie. Le PNI calculé à l'aide de bilans biologiques réalisés 15 jours avant l'intervention correspondait à : $10 \times \text{taux d'albumine (g/dl)} + 0,005 \times \text{taux de lymphocytes}$. La valeur du PNI déterminante pour la survie était de 45,5.

Le PNI avait une forte corrélation avec certains critères clinico pathologiques, comme des patients plus âgés, un IMC inférieur à $18,5 \text{kg/m}^2$, des marqueurs du cancer colo rectal positifs, et des métastases à distance. Un PNI bas était associé de manière significative à des complications post opératoires plus sévères. De manière significative, la survie à 5 ans était de 57,8% pour les patients avec un PNI bas, et 90,5% pour les patients avec un PNI élevé. Par extension, le taux d'albumine était donc lié à la survie chez les patients atteints de cancer colorectal(87).

Une autre étude réalisée chez 1367 patients atteints de cancer colo rectal a montré que l'hypoalbuminémie avant l'intervention chirurgicale était un facteur de mauvais pronostic indépendant. En effet, les patients qui avaient une albuminémie inférieure à 35g/l avaient un risque de décéder 1,45 fois plus important que ceux qui avaient une albumine normale (figure 13)(88).

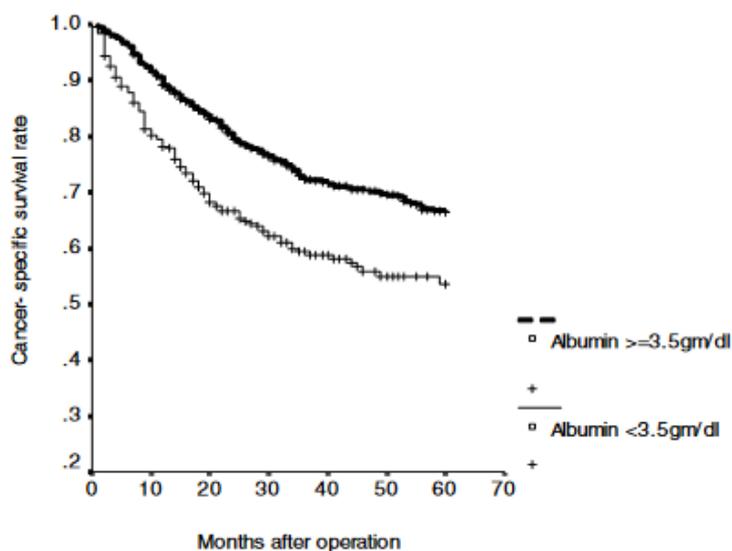


Figure 13 : Taux de survie chez les patients atteints de cancer colorectal en fonction de l'albuminémie

Pour 465 patientes atteintes du cancer de l'endomètre, l'albumine s'avérait être un facteur pronostique intéressant (figure 14). Le taux d'albumine était inversement proportionnel au stade FIGO. La survie sans progression à 5 ans pour les patientes avec une albuminémie inférieure à $42,1 \text{g/l}$ était de 74,6%, contre 85,6% pour les autres(89).

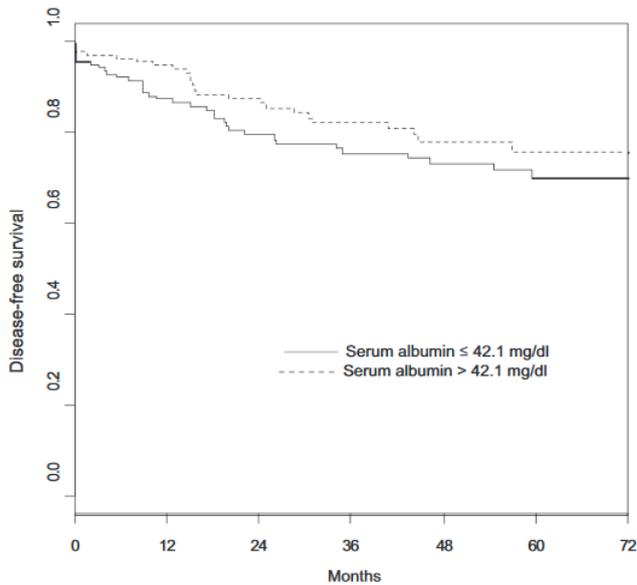


Figure 14 : Courbe de survie en fonction de l'albuminémie avant traitement

Une étude réalisée chez 180 patients atteints de cancer du sein, avec un suivi de 27 mois, a démontré un lien entre l'hypoalbuminémie et la diminution de la survie. Aucun lien n'a été trouvé entre l'âge et le taux d'albumine. Un taux bas d'albumine était défini par une albuminémie inférieure à 35g/l, sur des données de la littérature. La survie à 5 ans des patients avec un taux normal d'albumine était de 79%, et de 47% pour les patients avec un taux bas. Les patients ont ensuite été divisés en 4 groupes, déterminés par les quartiles des taux d'albumine. Les patients qui étaient dans les 2 quartiles au-dessus de la médiane avaient une survie à 5 ans de 90 et 84%. Ceux qui étaient dans le 3^{ème} quartile mais avec une albumine encore considérée comme normale (entre 35 et 38,5g/l), avaient une survie à 5 ans de 58,7%, et les patients du dernier quartile avaient une survie à 5 ans de 49,4% (figure 15).

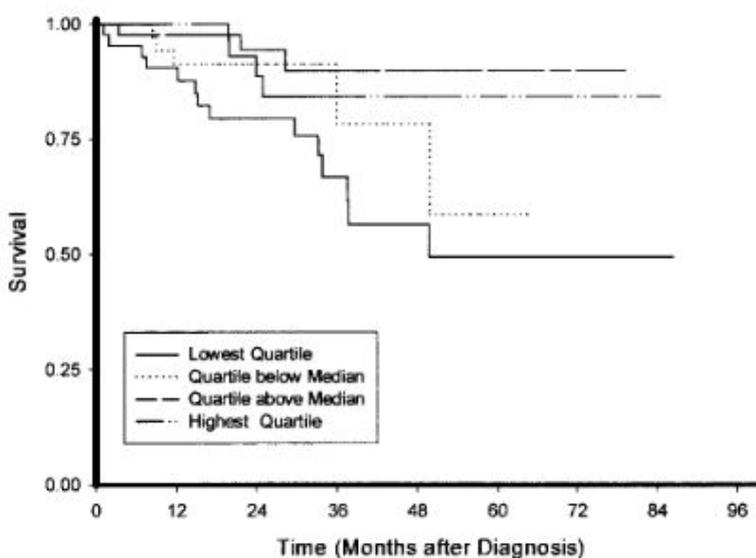


Figure 15 : survie stratifiée par les quartiles d'albuminémie

Avant le début de leur traitement, 53% des patients avec un stade IV avaient une hypoalbuminémie. Il existait également une différence significative des taux d'albumine avant traitement, entre les patients qui décédaient et ceux qui survivaient. L'hypoalbuminémie était un facteur pronostique indépendant chez les patients atteints de cancer du sein. La variable qui avait le plus grand impact sur la survie était le stade de la maladie. Or, chez les patients avec une maladie stade IV, et un taux bas d'albumine la médiane de survie était de 14,8 mois, contre 22 mois pour les patients avec un taux normal d'albumine. Ceci se confirmait également pour les autres stades de la maladie(90).

Le taux d'albumine ainsi que la CRP ont été étudiés chez 261 patients atteints de divers cancers. Dans cette étude, le taux d'albumine était lié de manière significative au stade de la maladie. En effet, les patients atteints de cancers inopérables avaient un taux d'albumine inférieur à 37g/l et un taux de CRP supérieur à 10mg/l(91).

227 patients atteints de cancers différents et considérés en phase terminale (échec d'un ou plusieurs traitements en fonction du cancer donné), ont été inclus dans une étude permettant de déterminer les facteurs prédictifs de survie. Une baisse du taux d'albumine était associée à un pronostic court, soit inférieur à 2 mois(92).

Une étude réalisée chez des hommes atteints de cancer pulmonaire cherchait à mettre en relation une perte de poids excessive, un syndrome inflammatoire et le taux d'albumine. 20 patients ont été inclus et divisés en 2 groupes de 10 patients : ceux qui avaient perdu plus de 10% de leur poids et les autres. L'inflammation systémique était évaluée grâce au TNF et à l'IL6. Le groupe de patients avec une perte de poids supérieure à 10% était associé de manière significative à un taux de TNF plus élevé et un taux d'albumine plus bas. Dans cette étude, il était avancé que la perte de poids et l'anorexie seraient liées à une inflammation systémique, caractérisée par des taux élevés de TNF et d'IL6 et un taux bas d'albumine. La tumeur activerait le système immunitaire, ce qui entraînerait une inflammation systémique par la production de médiateurs de l'inflammation. Il était également évoqué que la tumeur produirait elle-même des cytokines pro inflammatoires. Le TNF et l'IL6 seraient liés à la perte de masse musculaire, par une action directe sur les myosites(93).

Une étude a été réalisée chez 119 patients atteints de cancer colo rectal avancés localement ou métastatiques. Lors du suivi à 3 mois, 22 patients avaient un poids stable et 97 patients avaient perdu plus de 5% de leur poids de base. La perte de poids était liée de manière significative à des signes anthropométriques. Ces patients avaient également de manière significative des concentrations d'albumine plus basses et de CRP plus hautes que les autres patients. 71% des patients avec une perte de poids avaient une CRP > 10mg/l, contre 21% des patients de l'autre groupe. Les patients avec perte de poids ont ensuite été séparés en fonction de leur dosage de CRP (>30mg/l, entre 30 et 10mg/l et <10mg/l). Le groupe CRP > 30mg/l était lié de manière significative à une perte d'appétit et une hypoalbuminémie (figure 16). Cette étude suggère qu'il existerait un lien entre syndrome inflammatoire, perte de poids et hypoalbuminémie(94).

	Weight-Losing Patients		P Value
	CRP < 10 mg/l (n = 25)	CRP > 30 mg/l (n = 38)	
Age, yr	68 (44–81)	66 (46–84)	NS
BMI, kg/m ²	18.8 (16.2–22.4)	19.8 (13.4–30.0)	NS
Weight loss, %	18.3 (6.0–42.0)	16.6 (5.5–37.6)	NS
Albumin, g/l	42 (36–50)	36 (28–44)	< 0.001
Appetite	8.0 (0–10.0)	4.0 (0–9.8)	< 0.05
KPS	90 (50–90)	70 (50–100)	< 0.05

Figure 16 : Caractéristiques des patients ayant perdu du poids en fonction de la CRP

b) Chez les patients atteints de mélanome

Les taux d'albumine et de LDH ont été étudiés chez 284 patients qui ont pu participer à l'une des 18 études proposées par le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entre 1984 et 1991. Un taux d'albumine inférieur à 40g/l et des LDH supérieurs à 200UI/l étaient corrélés de manière significative à la survie (figure 17).

	Albumin level	Percent survival (95% CI)		
		3 mo	6 mo	12 mo
Lactate dehydrogenase level	Normal	87 (84, 90)	73 (68, 78)	49 (43, 56)
	Low	79 (71, 85)	58 (48, 68)	29 (19, 42)
Lactate dehydrogenase level 1–2 × normal	Normal	83 (79, 87)	66 (61, 71)	39 (34, 45)
	Low	73 (65, 79)	49 (39, 59)	20 (12, 30)
Lactate dehydrogenase level > 2 × normal	Normal	73 (66, 79)	49 (40, 57)	19 (13, 28)
	Low	57 (48, 66)	28 (20, 39)	6 (2, 12)

CI: confidence interval.

Figure 17 : Survie à 3, 6 et 12 mois en fonction des taux d'albumine et de LDH.

La médiane de survie pour les patients avec une hypoalbuminémie était : de 7,4 mois pour les patients avec un taux de LDH normal, 5,8 mois pour les patients avec un taux de LDH entre 1 et 2 fois la normale et de 3,6 mois pour les patients avec un taux de LDH supérieur à 2 fois la normale. Alors que sans hypoalbuminémie, ces médianes étaient respectivement de 11,8, 9,3 et 5,8 mois(95).

Une autre étude plus récente a étudié les facteurs pronostiques chez des patients atteints de mélanome métastatiques stade III ou IV, qui ont été inclus dans des essais thérapeutiques. Les cas de 616 patients ont été étudiés. Les taux d'albumine et de LDH faisaient partie des facteurs statistiquement associés à la survie. Le dosage de l'albumine avant le début d'un traitement, permettrait de prédire la survie(96).

Chez 318 patients atteints d'un mélanome stade IV, l'albumine était un facteur pronostique indépendant et significatif(97).

c) Physiopathologie

Il existe un lien étroit entre l'albumine, la dénutrition et l'inflammation systémique. Ces 3 facteurs sont très souvent retrouvés chez les patients atteints de cancers à un stade avancé, et peuvent même parfois être à l'origine de leur décès.

Les facteurs faisant baisser le taux d'albumine chez ces patients ne sont pas réellement identifiés. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont possibles.

Dans une étude réalisée sur 40 patients, la concentration d'albumine était significativement liée à la perte de poids et inversement corrélée à l'élévation de la CRP. L'hypothèse évoquée était que le cancer serait à l'origine d'une inflammation systémique, qu'il consommerait de nombreux acides aminés afin de produire les cytokines inflammatoires. Ces cytokines provoqueraient donc la dégradation de la masse musculaire et notamment de l'albumine. Si cet état durait dans le temps, les pertes musculaires seraient de plus en plus importantes et aboutiraient à un état de dénutrition parfois irréversible et responsable de décès(98).

Une autre étude réalisée chez 119 patients atteints de cancer colorectal retrouvait un lien entre syndrome inflammatoire et perte d'appétit, ce qui contribuait à la perte de poids. Par ailleurs, 71% des patients qui ont perdu du poids avaient une CRP augmentée, contre 27% des patients qui avaient un poids stable. Le taux d'albumine était également plus bas dans le groupe qui avait perdu du poids(94).

Ces études démontrent un lien entre l'albuminémie et la survie des patients atteints de cancer. Les patients avec une hypoalbuminémie ont une survie plus courte que les autres. Par ailleurs, cette hypoalbuminémie atteint très souvent des patients en mauvais état général et dénutris. Un lien entre l'inflammation systémique liée au cancer et l'hypoalbuminémie a également été établi par des dosages de CRP, de TNF ou d'IL6.

Nous n'avons pas retrouvé de cas où l'hypoalbuminémie est liée à un pronostic favorable.

3- Albumine et médicaments

L'albumine, en se liant à certains médicaments, influence leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie(99). Ils peuvent également se lier à d'autres protéines du plasma comme l'alpha 1 acide glycoprotéine.

Une partie du médicament absorbé sera lié à la protéine. Seule la fraction libre du médicament est active. On dit d'un médicament qu'il est très lié aux protéines plasmatiques lorsque la fraction liée est supérieure à 95% de sa concentration totale(100). La fraction liée aux protéines du trametinib est de 97,4%(101). La proportion libre et efficace est donc faible.

Lorsqu'un patient présente une hypoalbuminémie, la fraction libre du médicament augmente. Son efficacité est donc plus importante et peut même aller jusqu'à la survenue d'effets indésirables(102).

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les avancées thérapeutiques dans le mélanome métastatique sont considérables depuis ces dernières années. La thérapie ciblée constitue un traitement de première, ou de deuxième intention (après les immunothérapies) chez les patients atteints d'un mélanome muté BRAF(44).

Le seul facteur pronostique identifié dans le mélanome est le taux de LDH. Il fait maintenant partie de la classification AJCC actualisée en 2009. Un taux élevé de LDH est un facteur de mauvais pronostic(95).

Le programme d'accès étendu Mekinist a permis à des patients atteints de mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV, de bénéficier de la combinaison anti BRAF et anti MEK, avant l'AMM de l'anti MEK.

En plus des dosages biologiques mensuels demandés dans le cadre du protocole, notre attachée de recherche clinique a ajouté, par erreur, le dosage de l'albumine.

A notre connaissance, très peu de centre ont dosé de manière mensuelle l'albumine au cours de ce protocole, et aucune étude n'a été réalisée à ce sujet.

Nous avons remarqué une baisse marquée de l'albuminémie au premier mois de traitement et un maintien de cette hypoalbuminémie jusqu'à l'échappement thérapeutique.

L'albumine est un facteur pronostique dans beaucoup de cancers(85) (88) et notamment chez les patients atteints de mélanome(96) (97). Une hypoalbuminémie est un facteur de mauvais pronostic. L'origine de cette hypoalbuminémie est mal définie. Plusieurs mécanismes sont intriqués, comme la dénutrition et l'inflammation systémique retrouvées dans beaucoup de cancers à un stade avancé.

Nous avons donc décidé de réaliser une étude monocentrique au CHU de Poitiers, afin d'étudier les variations mensuelles de l'albuminémie et de déterminer si cette dernière pouvait avoir un rôle pronostique chez les patients atteints d'un mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Etude des variations de l'albuminémie chez les patients atteints d'un mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV traités par anti BRAF et anti MEK

BRUNET Anaïs ¹, LECRON Jean Claude (PU-PH)², DUPUY Alain (PU-PH)³, DEFOSSEZ Gautier(PH)⁴, WIERZBICKA-HAINAUT Ewa (PH)¹

¹ Service de dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

² Service d'immunologie et inflammation, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

³ Service de dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, France

⁴ Pôle Biologie, Pharmacie et Santé Publique, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

Auteur Correspondant :

Anaïs BRUNET

Service de dermatologie

2 rue de la Milétrie

86021 Poitiers Cedex

Tel : +33549444459

Fax : +33549444009

Email : anais.brunet@hotmail.fr

Conflits d'intérêts : Aucun.

Nombre de mots : 4091

Mots clés : Mélanome, Albumine, Thérapie ciblée, Pronostic, Interleukine 6

RESUME

Introduction : L'hypoalbuminémie est un marqueur de mauvais pronostic dans le mélanome métastatique. Il n'y a pas de donnée spécifique concernant l'évolution de l'albuminémie sous traitement par les inhibiteurs de BRAF et MEK. Nous avons décidé d'étudier les variations de l'albuminémie chez les patients traités par dabrafenib et trametinib pour un mélanome avancé.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU de Poitiers chez des patients atteints de mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV, inclus dans le protocole de recherche Mekinist. L'albuminémie était dosée tous les mois. Nous avons réalisé une analyse descriptive des moyennes des albuminémies. Nous avons comparé à l'aide de tests de Wilcoxon les différences des albuminémies entre les répondeurs et les non répondeurs.

Résultats : Treize patients sur les quatorze inclus présentaient une baisse de l'albuminémie au premier mois de traitement (-6,6g/l en moyenne). Il existait une différence significative lorsque l'on comparait les différences des albuminémies entre M0 et M1 ($p=0,03$) et entre M1 et M3 ($p<0,05$) entre le groupe des répondeurs et le groupe des non répondeurs à M3. L'analyse descriptive mettait en évidence une ascension de l'albuminémie de 4,51g/l en moyenne dans les 3 mois qui précédaient la rechute.

Discussion : L'hypoalbuminémie est un évènement précoce et fréquent chez les patients traités par dabrafenib et trametinib. Contrairement aux données de la littérature, l'hypoalbuminémie pourrait être un marqueur de bon pronostic. Cette hypoalbuminémie pourrait être liée à un effet pharmacologique du traitement. Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer cette tendance.

Mots clés : Mélanome, Albumine, Thérapie ciblée, Pronostic, Interleukine 6

INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique a été considérablement modifié au cours des 10 dernières années. Le traitement du mélanome métastatique repose désormais sur l'immunothérapie et les thérapies ciblées, alors que la place de la chimiothérapie classique devient plus restreinte. Les thérapies ciblées sont indiquées pour les mélanomes mutés BRAF.

La mutation BRAF entraîne une activation de la voie des MAP Kinases et la prolifération des cellules de mélanome au sein de l'organisme[1]. Environ 50% des mélanomes métastatiques sont mutés BRAF[2]. La mutation la plus fréquente est la V600E. La thérapie ciblée, comprenant un anti BRAF et un anti MEK, permet le double blocage de la voie des MAP Kinases. Il s'agit d'un traitement récent ayant eu l'AMM en 2016[3]. Son efficacité est supérieure à celle des anti BRAF seuls. L'association anti BRAF et anti MEK permet d'avoir un taux de survie globale de 41% à 1 an contre 9% pour les anti BRAF seuls[4].

En 2014, un programme d'accès étendu à l'association anti BRAF et anti MEK (dabrafenib et trametinib) a été mis en place dans de nombreux hôpitaux français (protocole Mekinist, laboratoire Novartis). Les patients qui étaient inclus dans ce programme et suivis au CHU de Poitiers, avaient des anomalies fréquentes d'albumine sérique sans signe de dénutrition.

L'hypoalbuminémie est un facteur de mauvais pronostic décrit dans de nombreux cancers, y compris dans le mélanome métastatique[5] [6] [7] [8].

Le seul facteur pronostique établi dans le mélanome métastatique est le taux de LDH [9].

Le taux d'albumine et son impact pronostique n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'un mélanome métastatique sous anti BRAF et anti MEK.

L'objectif de ce travail était d'analyser les variations du taux d'albumine chez les patients traités dans notre centre par dabrafenib et trametinib pour un mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée au CHU de Poitiers, portant sur les dossiers de patients traités entre avril 2015 et juin 2017.

Tous les patients atteints d'un mélanome stade IIIc non résecable ou IV, porteurs de la mutation BRAF V600 E ou K, et traités par dabrafenib et trametinib dans le cadre du programme d'accès étendu (protocole de recherche Mekinist) ont été inclus dans notre étude.

L'accord oral des patients était sollicité pour exploiter les données des dossiers médicaux de manière anonyme.

Nous avons exclu les patients qui ont eu moins de 3 mois de traitement, et ceux pour qui le dosage de l'albuminémie n'a pas pu être réalisé avant de débuter le traitement, et au 1^{er} mois.

Les données suivantes ont été colligées pour chaque patient : leur date de naissance et leur sexe, la date de diagnostic du mélanome, la date de passage au stade IIIc ou IV, ainsi que la date de fin de traitement et la date de décès pour les patients concernés.

Les caractéristiques du mélanome comme l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération ou d'une régression, ainsi que le type de mutation BRAF (V600E ou K), ont également été recueillies.

De manière mensuelle, avant et pendant le traitement, nous avons noté le poids et le statut OMS.

Chaque patient réalisait dans le cadre de l'étude un bilan biologique mensuel qui comprenait : une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, une créatininémie, un dosage de l'urée, un dosage des transaminases, des gammaGT, des phosphatases alcalines, des LDH ainsi que de l'albumine.

Les examens biologiques ont été réalisés dans un laboratoire de ville avant chaque consultation. Les patients réalisaient leur bilan dans 3 laboratoires du Poitou Charentes. Les 3 laboratoires utilisaient des techniques colorimétriques. Leurs normes étaient entre 35 et 50g/l pour un laboratoire, entre 32 et 48g/l pour un autre et 34 et 48g/l pour le dernier.

Les taux de LDH n'ont pas été étudiés puisqu'il existait de grandes variabilités entre les méthodes de dosage et les normes utilisées entre les laboratoires de ville et le CHU.

Tous les 3 mois, une évaluation morphologique, comportant une IRM cérébrale et un TEP scanner, était réalisée. Les patients qui avaient une maladie stable, une réponse partielle ou une réponse complète selon les critères RESIST 1.1, étaient considérés comme répondeurs. Ceux qui avaient une maladie progressive étaient considérés comme non répondeurs ou échappaient au traitement.

Pour les patients toujours sous traitement au moment de l'arrêt du recueil des données, ils étaient considérés comme répondeurs lorsque les examens morphologiques avaient été réalisés, et comme perdus de vue, si les examens morphologiques n'avaient pas été réalisés au moment du recueil de la dernière albuminémie.

Nous nous sommes concentrés sur l'étude de l'albuminémie au cours des 3 premiers mois de traitement pour les répondeurs et les non répondeurs à 3 mois. Nous avons analysé plus précisément les variations entre M0 et M1, M1 et M3 et M0 et M3, en comparant les moyennes des différences des albuminémies.

Le recueil et l'analyse des données ont été faits à partir du logiciel Excel. Les données ont été analysées à partir du logiciel SAS version 9.4. Les données ont été décrites sous la forme d'effectif et de pourcentage pour les variables qualitatives et à partir des moyennes et écart-types pour les variables quantitatives. Les différences d'albuminémies à 2 temps ont été comparées entre les répondeurs et les non-répondeurs à partir de tests non paramétriques de Wilcoxon pour séries indépendantes. Les comparaisons ont été appliquées en présence uniquement d'informations disponibles aux 2 temps pour chaque individu (paires). Le seuil de significativité des tests a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Description de la population

Vingt patients ont été inclus dans le protocole Mekinist entre avril 2015 et juin 2017 au CHU de Poitiers. Il s'agissait de la première ligne de traitement pour dix-huit patients. Deux patients avaient déjà reçu un anti BRAF seul.

Six patients ont été exclus au total. Deux patients ont été exclus pour cause de décès avant le début du protocole. Deux patients ont été exclus pour toxicité grade 3/4 dans les 3 premiers mois de traitement), ayant conduit à l'arrêt de la thérapie. Deux patients ont été exclus de l'analyse, à cause de données biologiques manquantes (dosages d'albumine irréguliers).

Seuls quatorze patients, qui avaient un suivi supérieur à 3 mois et avec des données suffisantes ont alors été inclus dans notre étude. Il y avait huit femmes (57%) et six hommes (43%), avec un âge moyen au moment du diagnostic de 59,2 ans.

Le mélanome était localisé au niveau du tronc pour cinq patients (35,71%), au membre supérieur pour quatre patients (28,57%), au membre inférieur pour quatre patients également (28,57%), et au niveau de la tête pour un patient (7,14%).

Dix patients étaient atteints d'un mélanome de type SSM (71,43%), trois d'un mélanome nodulaire (21,43%), et un patient d'un mélanome acral lentigineux (7,14%).

L'indice de Breslow était en moyenne de 3,32mm.

Le mélanome n'était pas ulcéré pour huit patients (57,14%) et douze d'entre eux ne présentaient pas de signe de régression (85,71%).

La répartition des mutations BRAF était la suivante : treize patients étaient mutés V600E (92,86%) et un patient était muté V600K (7,14%).

Les localisations secondaires les plus fréquentes ayant conduit à débiter un traitement par anti BRAF et anti MEK étaient ganglionnaires seules pour trois patients (21,43%) et pulmonaires seules pour trois patients également (21,43%).

Analyse de la survie de notre population

L'analyse de la survie de notre population a été effectuée à partir d'une courbe de Kaplan Meier (figure 1).

Evolution de l'albuminémie entre M0 et M3

L'albuminémie était diminuée pour treize patients sur quatorze, un mois après l'instauration du traitement. L'albuminémie augmentait pour une seule patiente (patient 14) (Tableau 1).

Les poids et les statuts OMS ne présentaient pas de variations importantes.

Les albuminémies des quatorze patients sont rassemblées dans la figure 2. Les patients non répondeurs à 3 mois étaient les patients 1, 7, 12, 13 et 14.

Avant le début du traitement, la moyenne des albuminémies était de 40g/l. Après un mois, cette moyenne était de 33,4g/l.

L'analyse descriptive mettait en évidence une baisse d'albuminémie plus profonde entre M0 et M1 pour les patients qui répondaient plus longtemps. Cependant, la comparaison des différences des albuminémies entre M0 et M1, entre le groupe des répondeurs et le groupe des non répondeurs à M3 n'était statistiquement pas significative.

Les différences des albuminémies entre M0 et M3, entre le groupe des répondeurs (M=-8,34g/l, SD=4,9g/l) et le groupe des non répondeurs (M=5,13g/l, SD=11,2g/l) à M3 étaient statistiquement significatives (p=0,03).

Entre M1 et M3, les différences des albuminémies entre le groupe des répondeurs (M=-0,7g/l, SD=3,2g/l) et le groupe des non répondeurs (M=4,3g/l, SD=3,4g/l) étaient également significatives (p<0,05).

L'hypoalbuminémie se maintenait pour les répondeurs, alors que l'albuminémie remontait pour les non répondeurs entre M1 et M3.

Evolution de l'albuminémie après M3

Pour les patients allant jusqu'à M6 et M9 de traitement, le même phénomène était constaté avec une ascension de l'albuminémie dans les 3 mois précédant la rechute (figures 3 et 4).

En moyenne, 3 mois avant la rechute, l'albuminémie augmentait de 4,51g/l.

Autres données biologiques

Parmi les quatre patients exclus de notre étude, deux ont présenté des réactions inflammatoires multi systémiques sous traitement. Quelques semaines après le début du traitement, un patient a présenté

un tableau à type de méningo encéphalite fébrile et l'autre un état de mal convulsif fébrile. Ils présentaient tous les deux un syndrome inflammatoire biologique. Aucune cause infectieuse n'a été mise en évidence. Des dosages d'Il6 étaient très augmentés (jusqu'à 70 fois supérieure à la normale pour l'un des patients). Après l'arrêt de la bithérapie, le dosage d'Il6 s'était normalisé. Ces patients ont également présenté une baisse de leur albuminémie au premier mois de traitement, qui s'était normalisée lors de l'arrêt. Ces observations de réactions inflammatoires multi-systémiques avec une baisse d'albuminémie, suggéraient l'implication possible d'Il6 dans la toxicité de cette bithérapie ciblée.

Cinq patients ont pu bénéficier de dosages d'Il6, mais aucun n'a été réalisé en cours de traitement, et en l'absence de syndrome inflammatoire biologique, et sans traitement par corticoïdes (Tableau 2). La plupart ont été réalisés en raison d'une suspicion de toxicité du traitement. Le patient 6, sous 40mg de corticoïdes pendant le traitement, a présenté une baisse de l'albuminémie moins importante que les autres patients (qui ne prenaient pas de corticoïdes).

Sur les quatorze patients, quatre ont pu bénéficier de dosage de CRP de manière irrégulière (Tableau 3). L'augmentation de la CRP du patient 7 était en lien avec une méningite carcinomateuse, dont il est décédé.

DISCUSSION

Evolution de l'albuminémie entre M0 et M3

Nos résultats objectivaient une fréquence importante de baisse d'albuminémie au cours de traitement associant dabrafenib et trametinib dans le mélanome métastatique. L'étude a été menée sur une population de patients superposable aux données de la littérature. La survie de nos patients était assez proche de celle retrouvée dans certaines études (41% à 1 an)[4].

Plus de 90% (treize sur quatorze) des patients avaient une diminution de l'albuminémie après un mois de traitement. Seule une patiente avait une augmentation de l'albuminémie. Il s'agissait d'une patiente en mauvais état général lors de l'instauration du traitement (elle avait pris 5kg en 1 mois, en faveur d'une hypoalbuminémie initiale d'origine nutritionnelle et son statut OMS était par ailleurs passé de 4 à 3).

La baisse de l'albuminémie n'était pas corrélée aux statut OMS et aux poids des patients.

Entre M0 et M1, les différences des albuminémies entre le groupe des répondeurs et le groupe des non répondeurs à M3 n'étaient pas significatives ($p=0,74$). Devant un échantillon faible comme le notre, l'analyse statistique était limitée. Cependant, nos données descriptives suggéraient une possible corrélation entre la profondeur de la baisse initiale (entre M0 et M1) de l'albuminémie et la durée de réponse.

Les différences des albuminémies entre M0 et M3 et M1 et M3, entre les répondeurs et les non répondeurs à M3 étaient significatives. On pouvait donc se demander s'il n'y avait pas de corrélation possible entre l'évolution de l'albuminémie et la réponse à la thérapie ciblée, et si elle ne pouvait pas permettre de prédire une éventuelle rechute.

L'analyse de la cinétique de l'albuminémie mettait en évidence une diminution initiale, puis une stabilité de l'albuminémie pour les patients répondeurs, jusqu'à leur échappement.

Evolution de l'albuminémie après M3

Les données à M6 et M9 ne contredisaient pas celles mises en évidence à M3, et laissaient supposer que la cinétique sur le long terme, pourrait également être prédictive d'une réponse au traitement. En effet, l'albuminémie remontait dans les 3 mois avant l'échappement.

Réflexions à propos de cette baisse d'albuminémie

Aucun élément ne permettait de mettre en relation la baisse de l'albuminémie et l'état nutritionnel des patients. Certains patients ont pu bénéficier d'un bilan diététique qui ne retrouvait pas de carence d'apport. Les compléments hyper-protéinés n'entraînaient aucune variation de l'albuminémie.

Il existe une formule permettant d'adapter le taux d'albumine dans un contexte d'inflammation systémique[10] [11] : albuminémie corrigée= albuminémie - CRP/25. Pour que l'albuminémie diminue d'un gramme par litre, il faut que la CRP soit augmentée de 25mg/l. Or, la CRP était la plupart du temps inférieure à 5mg/l pour les patients qui avaient pu bénéficier de ce dosage. Il est donc impossible, à la vue de cette formule, que la CRP ait pu jouer un rôle sur les taux d'albumine.

Aucun argument pour une fuite rénale de l'albumine n'a été retrouvé. Une recherche de protéinurie a été réalisée chez 3 patients et n'a pas montré d'anomalie. Il est important de noter qu'il existe des hypoalbuminémies liées aux anti VEGF, dues à une perte rénale d'albumine, ce qui n'est pas le cas chez nos patients.

Les bilans biologiques réalisés de manière mensuelle ne mettaient pas en évidence de signes d'insuffisance hépato cellulaire. Le taux de plaquettes ainsi que le bilan hépatique (ASAT, ALAT, gammaGT et phosphatases alcalines) étaient normaux. L'hypoalbuminémie n'était donc pas d'origine hépatique.

Après 15 mois de traitement, la thérapie ciblée a dû être suspendue chez le patient 4 pour une endocardite. Son albuminémie à l'initiation du traitement était de 43,4g/l, et de 31,3g/l au 1^{er} mois de traitement. Avant l'arrêt au 15^{ème} mois, l'albuminémie était de 27,9 g/l. Le traitement a été arrêté 3 mois. Avant la reprise de la thérapie, l'albuminémie était remontée à 43,9g/l. Un mois après la reprise, l'albumine avait de nouveau chuté à 38,9g/l. Le fait que l'albuminémie se normalisait lors de l'arrêt du traitement et diminuait de nouveau lors de la reprise, nous faisait évoquer un possible effet pharmacologique du traitement.

Le taux d'albumine a été étudié dans de nombreuses pathologies, qu'elles soient cancéreuses ou non[12] [13]. Dans la grande majorité des cas, une hypoalbuminémie est un marqueur pronostique péjoratif lié à une mortalité accrue[14] [15] [16]. Des études ont été réalisées chez des patients atteints de mélanome métastatique. Un taux bas d'albumine est toujours un facteur de mauvais pronostic[8] [7] [9]. Chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK, nous avons observé une relation inverse. La baisse de l'albuminémie contrastait avec la conservation de l'état général et la régression des cibles traitées. Cette anomalie biologique régressait en cas de fenêtre thérapeutique pour réapparaître en cas de reprise du traitement. Nous évoquons ici, le fait que la baisse de l'albuminémie pourrait être un facteur de bon pronostic chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK.

Le taux de LDH est également un facteur pronostique indépendant chez les patients atteints de mélanome métastatique[7]. Il aurait été intéressant d'étudier le taux de LDH et de le comparer au taux d'albumine dans notre étude. Cependant, les analyses de LDH ont été réalisées dans plusieurs laboratoires différents, avec des techniques et des normes différentes, rendant leurs comparaisons peu valables.

Nous n'avons pas d'explication classique pour cette baisse d'albuminémie. Un effet « pharmacologique » du traitement est envisagé. La voie des MAP Kinases peut être activée par l'Il6. La bithérapie ciblée agit sur la cascade des MAP Kinases en induisant un double blocage au niveau de BRAF et de MEK. Ce double blocage agirait sur les protéines SOCS (suppressor of cytokine signalling) intracellulaires, qui interagissent avec la voie JAK/STAT, et pourrait modifier le taux d'Il6. Ces mécanismes sont mal connus[17] [18] [19]. Dans les pathologies cancéreuses, la diminution de la concentration d'albumine serait due à une augmentation de l'Il6[20].

Les variations d'Il6 ont été étudiées chez les patients atteints de mélanome. Lorsque l'Il6 est augmentée, la maladie est de plus mauvais pronostic que lorsque ce taux est bas[21] [22]. Dans une étude, il a été montré qu'un taux élevé de CRP et/ou d'Il6 était associé à une médiane de survie plus courte que pour les patients avec des taux bas[23]. Le taux de CRP est souvent corrélé au taux d'Il6 et de LDH[24]. Or, nos patients ont la plupart du temps une CRP inférieure à 5mg/l. Ceci laisse supposer que dans le contexte du mélanome seul (sans inflammation systémique concomitante), l'Il6 ne devrait pas être élevée. Cette suggestion conforte notre hypothèse et le fait que l'Il6 pourrait être augmentée par un effet pharmacologique du traitement et non pas par le mélanome lui-même. Chez notre patient 6, sous 40mg de corticoïdes, la diminution de l'albuminémie était moins importante que pour les autres patients. Or, les corticoïdes font diminuer le taux d'Il6.

Cette étude était rétrospective. Notre faible échantillon nous a permis de réaliser quelques tests statistiques ne permettant pas d'affirmer des résultats, mais de dévoiler une « tendance ». Le taux d'albumine ne faisant pas partie du bilan du protocole Mekinist, nous n'avions pas de dosage régulier pour l'ensemble des patients. Par ailleurs, très peu de centres en France ont réalisé ce dosage de manière mensuelle. Dans une étude de plus grande envergure, il serait nécessaire de doser de manière mensuelle la CRP, l'albuminémie et l'Il6.

CONCLUSION

Cette étude nous permet d'objectiver une baisse de l'albuminémie chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK. Cette anomalie biologique était très fréquente et n'avait pas de valeur péjorative dans notre série. Plus la réponse au traitement était durable, et plus la baisse de l'albuminémie semblait être profonde au premier mois de traitement. Cette baisse d'albuminémie restait stable chez les patients répondeurs. Le taux d'albumine avait tendance à ré augmenter dans les 3 mois précédents l'échappement thérapeutique.

Cette baisse d'albuminémie est présente chez des patients non dénutris et sans altération de l'état général. Ceci contraste avec les baisses classiques d'albuminémie chez les patients atteints de cancer.

Un taux bas d'albumine chez les patients traités par anti BRAF et anti MEK pourrait être dû à un effet pharmacologique du traitement et être un marqueur de bon pronostic.

L'interleukine 6 semble jouer un rôle dans ces variations d'albuminémie. Il est cependant nécessaire de réaliser une étude fondamentale pour comprendre le mécanisme potentiellement en cause.

L'albumine pourrait être un nouveau marqueur pronostique pour les patients traités par anti BRAF et anti MEK.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* 2010;II. doi:10.4267/2042/30747.
- [2] 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;29:1239–46. doi:10.1200/JCO.2010.32.4327.
- [3] Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK Inhibition (Trametinib) in Patients With *BRAF*^{V600}-Mutant Melanoma Experiencing Progression With Single-Agent BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol* 2014;32:3697–704. doi:10.1200/JCO.2014.57.3535.
- [4] 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;367:1694–703. doi:10.1056/NEJMoa1210093.
- [5] Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69.
- [6] Seebacher V, Grimm C, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C, Hefler L, et al. The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171:101–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.044.
- [7] Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim K, Hwu W-J, et al. Prognostic Factors That Determine the Long-Term Survival of Patients with Unresectable Metastatic Melanoma. *Cancer Invest* 2008;26:624–33. doi:10.1080/07357900802027073.
- [8] Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16:1103–11. doi:10.1200/jco.1998.16.3.1103.
- [9] Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYC, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091–8. doi:10.1002/1097-0142(19931115)72:10<3091::AID-CNCR2820721034>3.0.CO;2-V.
- [10] ANAES. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés 2003 [internet]. [cité le 13 mai 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitration_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf
- [11] Lesourd B, Ziegler F, Aussel C. La nutrition des personnes âgées : place et pièges du bilan biologique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001;59:445–52.
- [12] Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Sago M, et al. Prognostic Value of Hypoalbuminemia After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol* 2017;119:770–7. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.019.
- [13] Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998;53:789–803.
- [14] Espinosa E, Feliu J, Zamora P, González Barón M, Sánchez JJ, Ordón ez A, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 1995;12:67–76.
- [15] Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160:861–8.
- [16] Lis C, Grutsch J, Vashi P, Lammersfeld C. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *J Parenter Enter Nutr* 2003;27:10–5. doi:10.1177/014860710302700110.
- [17] Heinrich PC, Behrmann I, Serge H, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374:1–20.
- [18] Sengupta TK, Talbot ES, Scherle PA, Ivashkiv LB. Rapid inhibition of interleukin-6 signaling and Stat3 activation mediated by mitogen-activated protein kinases. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:11107–11112.
- [19] Murray PJ. The JAK-STAT Signaling Pathway: Input and Output Integration. *J Immunol* 2007;178:2623–9. doi:10.4049/jimmunol.178.5.2623.
- [20] Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012;33:209–90. doi:10.1016/j.mam.2011.12.002.
- [21] Mouawad R, Rixe O, Meric J, Khayat D, Soubrane C. Serum interleukin-6 concentrations as predictive factor of time to progression in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy: a retrospective study. *Cytokines Cell Mol Ther* 2002;7:151–6. doi:10.1080/13684730210002328.
- [22] Hoejberg L, Bastholt L, Johansen JS, Christensen IJ, Gehl J, Schmidt H. Serum interleukin-6 as a prognostic biomarker in patients with metastatic melanoma: *Melanoma Res* 2012;22:287–93. doi:10.1097/CMR.0b013e3283550aa5.
- [23] Tartour E, Dorval T, Mosseri V, Deneux L, Mathiot C, Brailly H, et al. Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. *Br J Cancer* 1994;69:911.
- [24] Deichmann M, Benner A, Waldmann V, Bock M, Jäckel A, Näher H. Interleukin-6 and its surrogate C-reactive protein are useful serum markers for monitoring metastasized malignant melanoma. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2000;19:301–7.

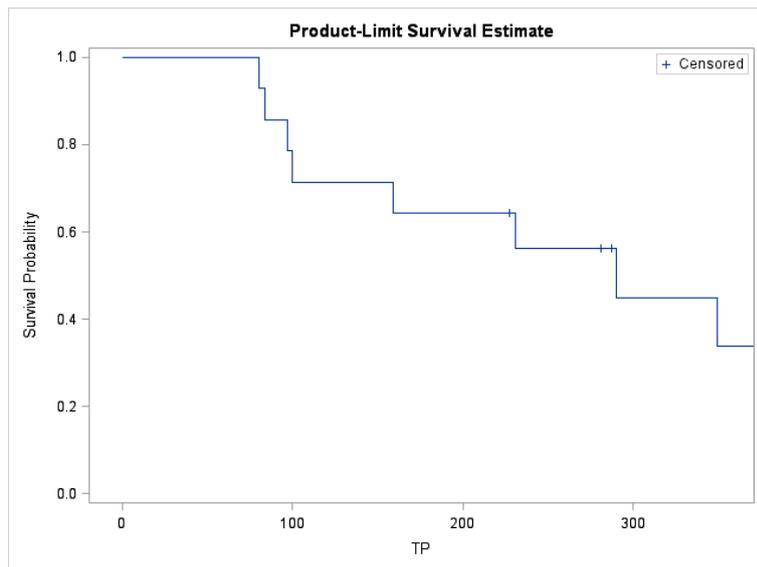


Figure 1 : Analyse de la survie dans notre population de 14 patients. Le TP correspond au temps de participation en jours (défini à partir de la date de début de traitement). La survie à 1 an était de 33,8%.

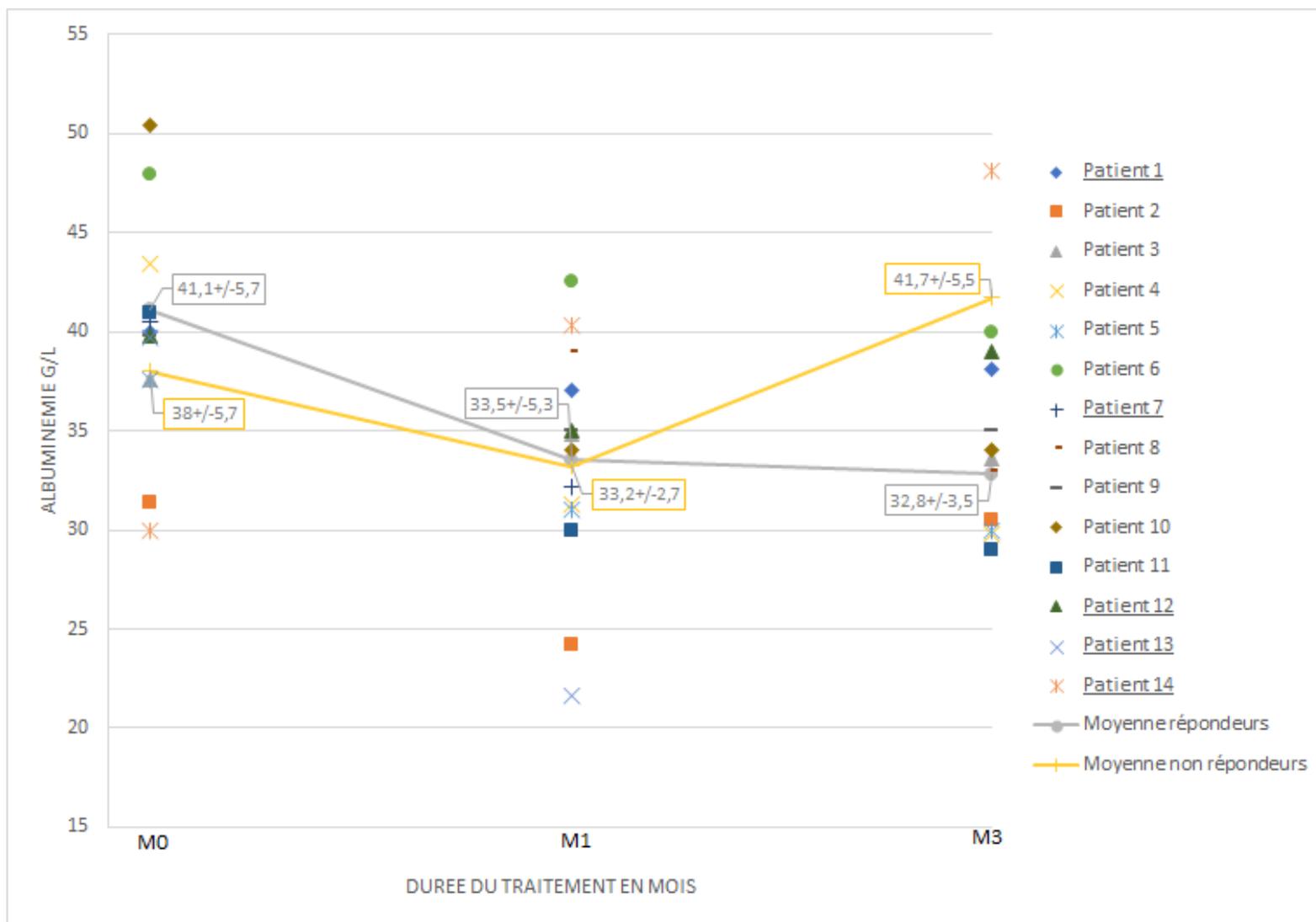


Figure 2 : Evolution des albuminémies au cours des 3 premiers mois de traitement. Les patients non répondeurs sont les patients 1, 7, 12, 13 et 14. Les moyennes et les écarts types des groupes répondeurs et non répondeurs à M3 sont exprimés sur le graphique en g/l.

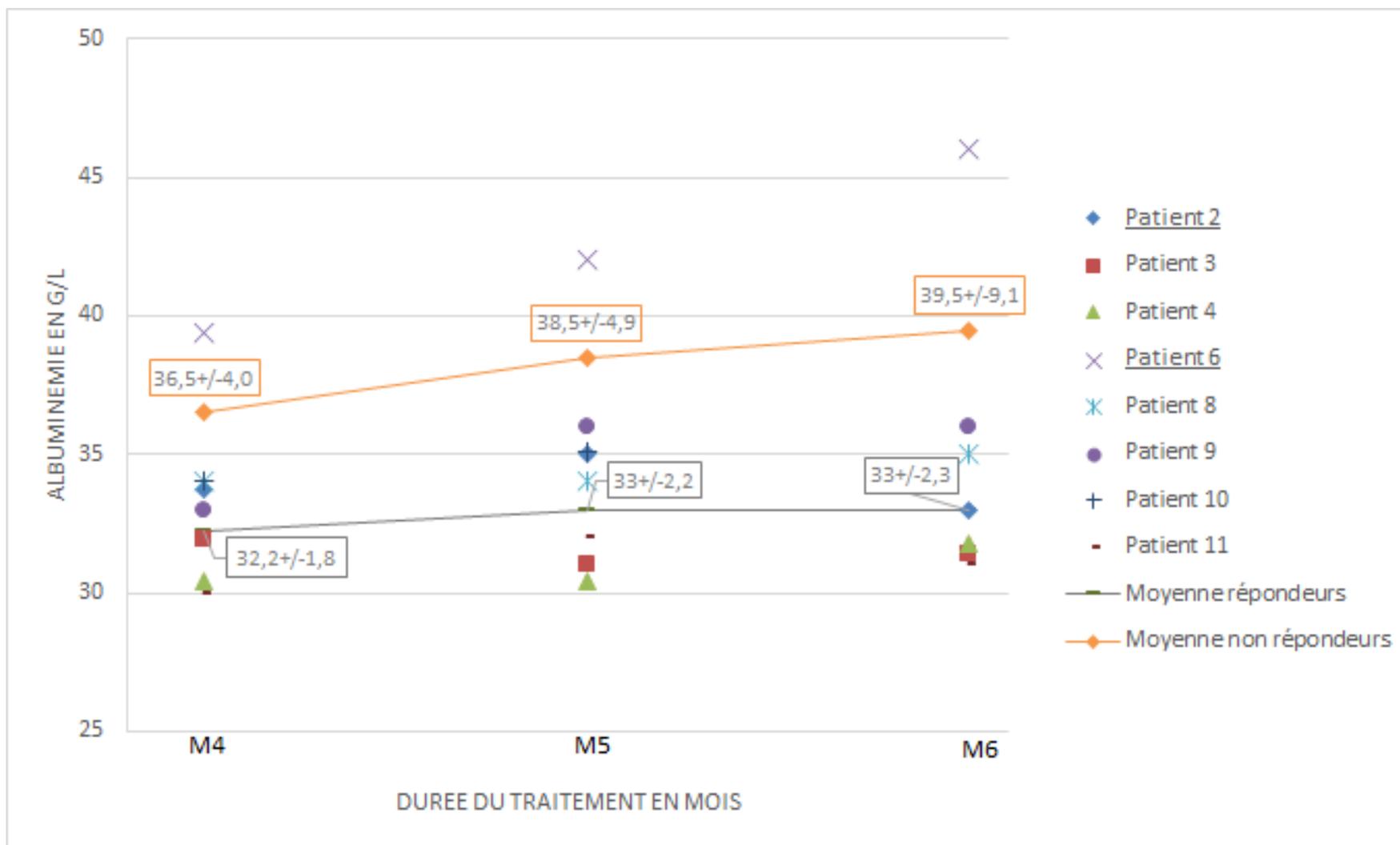


Figure 3 : Evolution des albuminémies entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois de traitement. Les moyennes et les écarts types des groupes répondeurs et non répondeurs à M6 sont exprimés sur le graphique en g/l. Les patients non répondeurs sont les patients 2 et 6.

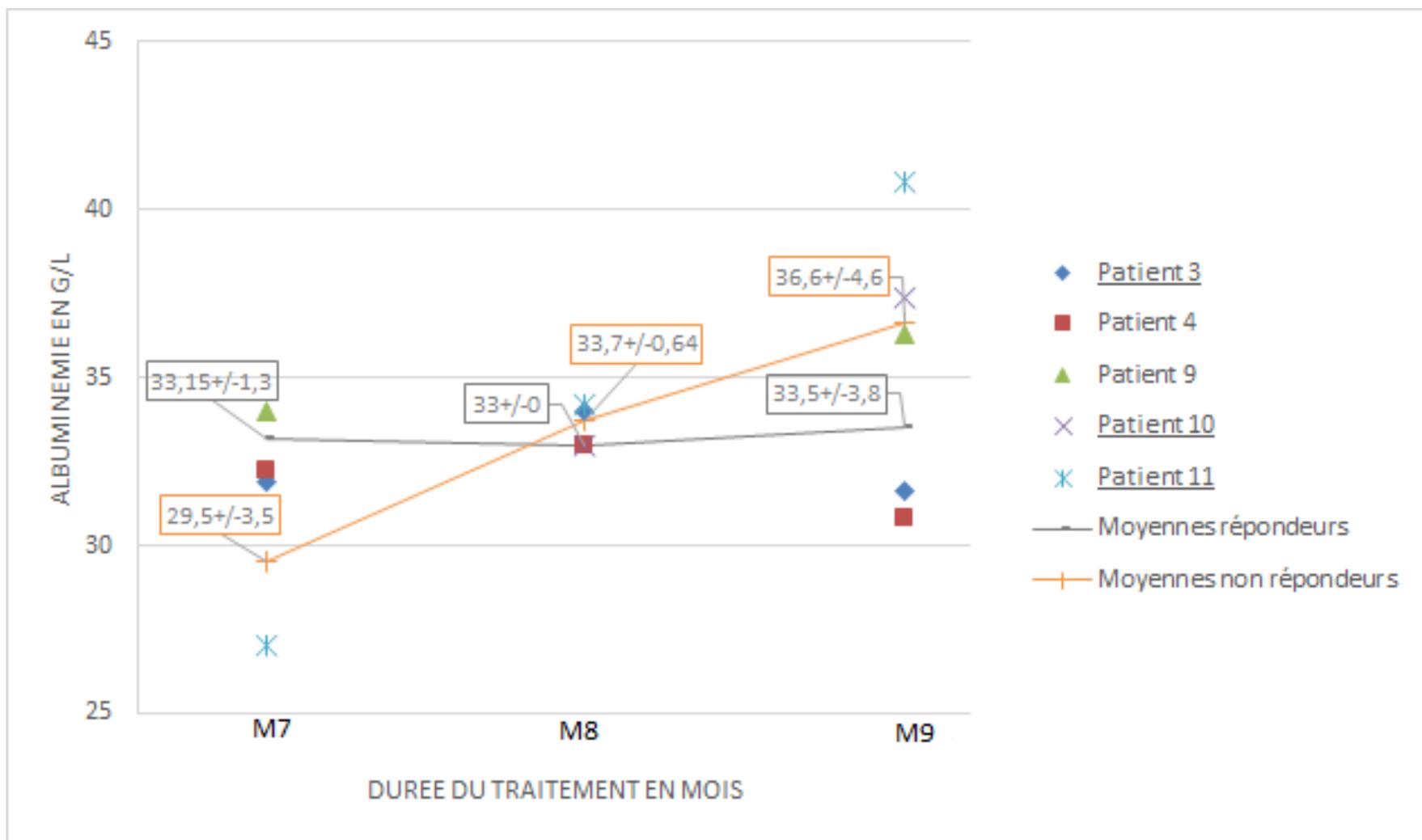


Figure 4 : Evolution des albuminémies entre le 7^{ème} mois et le 9^{ème} mois de traitement. Les moyennes et les écarts types des groupes répondeurs et non répondeurs à M9 sont exprimés sur le graphique en g/l. Les patients non répondeurs sont les patients 3, 10 et 11.

	Sexe	Age	Mélanome	Breslow	Durée de réponse	Albuminémie M0	Différence M0-M1	Différence M0-M3
Patient 1	Homme	69	SSM	2,40	3 mois	40	3	1,9
Patient 2	Femme	52	SSM	3	6 mois	31,4	7,2	0,9
Patient 3	Femme	48	SSM	1	9 mois	37,4	2,6	3,8
Patient 4	Homme	64	SSM	1,20	> 9 mois	43,4	12,1	13,6
Patient 5	Homme	83	SSM	0,45	> 4 mois	37,6	6,6	7,6
Patient 6	Homme	26	SSM	1,80	6 mois	47,9	5,4	7,9
Patient 7	Homme	59	SSM	1,10	3 mois	40,5	8,3	/
Patient 8	Femme	70	Nodulaire	5,50	> 6 mois	41	2	8
Patient 9	Femme	75	Nodulaire	1,10	> 9 mois	39,8	4,8	4,8
Patient 10	Femme	52	SSM	4,20	9 mois	50,4	6,4	16,4
Patient 11	Femme	81	Nodulaire	9,80	9 mois	40,9	10,9	10,9
Patient 12	Homme	32	SSM	6,88	3 mois	39,8	4,8	0,8
Patient 13	Femme	79	Acro lentigineux	5,60	3 mois	39,7	18,1	/
Patient 14	Femme	36	SSM	1,50	3 mois	30	- 10,3	-18,1

Tableau 1 : Analyse de la population des 14 patients, ainsi que leur durée de réponse et leur taux d'albumine en g/l avant l'instauration du traitement et la différence des albuminémies entre M0 et M1, et entre M0 et M3. (Age en années, breslow en mm)

	<i>Date de dosage</i>	<i>Sous thérapie ciblée</i>	<i>Sous corticoïdes</i>	<i>Il6</i>	<i>Il10</i>	<i>CRP</i>	<i>Albumine au mois précédent</i>	<i>Albumine au même mois</i>	<i>Motif</i>
<i>Patient 1</i>	24/02/2016	Non	Oui	<2	8,2	<5	37	38,1	AVC
<i>Patient 4</i>	22/09/2016	Oui	Non	105	80,5	248	32,7	30,8	Endocardite
<i>Patient 6</i>	06/05/2017	Oui	Oui	2,3	<5	<5	42	46	Progression
<i>Patient 10</i>	27/05/2015	Oui	Non	<2	<5	<5	33	37,4	AEG
<i>Patient 14</i>	15/06/2016	Oui	Oui	2,4	<5	<5	NA	40,8	Troubles neurologiques

Tableau 2 : Récapitulatif des dosages d'Il6 réalisés chez 5 patients. Il6 et Il10 exprimés en pg/ml, la CRP en mg/l et l'albuminémie en g/l. Les patients 1, 6, 10 et 14 échappaient au traitement et 3 étaient décédés au maximum dans le mois qui a suivi l'évènement motivant le dosage. On pouvait remarquer une ascension de l'albuminémie chez ces patients au moment de l'évènement.

		<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>M4</i>
<i>Patient 5</i>	Albumine	37,6	31	30	30	-
	CRP	7	2	3,5	4,4	-
<i>Patient 6</i>	Albumine	47,9	42,5	39,4	40	39,4
	CRP	6	-	-	0,5	4,4
<i>Patient 7</i>	Albumine	40,5	32,2	31,1	-	-
	CRP	22	45,3	196,9	-	-
<i>Patient 13</i>	Albumine	39,7	39	21,6	30,9	-
	CRP	17	6,9	-	-	-

Tableau 3 : Dosages de CRP et d'albumine chez 4 patients. CRP en mg/l et albumine en g/l.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quéreux G. Incidence et mortalité - Réseau Mélanome Ouest [Internet]. Réseau mélanome ouest. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/incidence-et-mortalite-672.html>
2. Les cancers en France édition 2015 [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/148692/1867381/file/Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf>
3. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, Borradori L. Mélanome. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6ème. Elsevier;
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):45-60.
5. Veierod MB, Adami H-O, Lund E, Armstrong BK, Weiderpass E. Sun and Solarium Exposure and Melanoma Risk: Effects of Age, Pigmentary Characteristics, and Nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 janv 2010;19(1):111-20.
6. Lazovich D, Sweeney C, Weinstock MA, Berwick M. Re: A Prospective Study of Pigmentation, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma in Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 18 févr 2004;96(4):335-335.
7. Baromètre cancer 2010, L'exposition aux ultraviolets artificiels en France [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/BS_Cancer_2010_uv.pdf
8. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. juin 1988;124(6):869-71.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):28-44.
10. Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, Blondel C, Margaritte-Jeannin P, Forget S, et al. Familial melanoma: Clinical factors associated with germline CDKN2A mutations according to the number of patients affected by melanoma in a family. *J Am Acad Dermatol*. déc 2012;67(6):1257-1264.e2.
11. McDonnell KJ, Gallanis GT, Heller KA, Melas M, Idos GE, Culver JO, et al. A novel BAP1 mutation is associated with melanocytic neoplasms and thyroid cancer. *Cancer Genet*. mars 2016;209(3):75-81.
12. Whiteman DC, Milligan A, Welch J, Green AC, Hayward NK. Germline CDKN2A mutations in childhood melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1460-1460.
13. Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jimenez D, Cuellar F, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2005;23(13):3043-51.
14. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The Genetics of Melanoma: Recent Advances. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 31 août 2013;14(1):257-79.
15. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Ann Dermatol Vénéréologie*. janv 2015;142(1):26-36.
16. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatol Basel Switz*. 1998;197(1):11-7.
17. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol*. 2005;141(4):434-438.
18. Grob JJ, Bonerandi JJ. The « ugly duckling » sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. janv 1998;134(1):103-4.
19. Dermatoscopie pour surveillance cutanée [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_dermoscopie.pdf
20. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):571-583.
21. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. déc 1998;134(12):1563-70.
22. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2):171-176.
23. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. mai 2003;48(5):672-8.
24. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159-165.

25. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol.* oct 2001;137(10):1343-50.
26. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 9 mai 2017]. p. 629–652. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963816303325>
27. Dupas B, Hindié E. Apport des techniques d'imagerie dans la prise en charge des patients atteints de mélanome. *Lett Cancérologue.* 2011;20(9):566–570.
28. Référentiel ANOCEF Métastases cérébrales de l'adulte [Internet]. [cité 15 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/referentiel-anocef-meta-cerebrales-de-melanome-de5a28d65e7991728ee21168d163cbc0.pdf>
29. Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril M-F, Bailly C, et al. [Clinical practice guideline: 2005 update of recommendations for the management of patients with cutaneous melanoma without distant metastases (summary report)]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2006;93(4):371-84.
30. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):589–597.
31. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1049-60.
32. Gaudy-Marqueste C, Regis J-M, Muracciole X, Laurans R, Richard M-A, Bonerandi J-J, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: A series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* juill 2006;65(3):809-16.
33. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003869.pub2>
34. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008955>
35. Grob JJ, Jouary T, Dréno B, Asselineau J, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36months) versus low-dose interferon alfa-2b (18months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: An open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer.* janv 2013;49(1):166-74.
36. Immunothérapie, les nouveaux vaccins anti-tumeur contre les glioblastomes [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://gfme.free.fr/espoirs/vaccin.html>
37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
38. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
39. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
40. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
41. Eggermont AM., Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer.* août 2004;40(12):1825-36.
42. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer.* juill 2011;47(10):1476-83.
43. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol.* 15 mars 2004;22(6):1118-25.

44. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer*. août 2016;63:201-17.
45. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2014;141(11):671-81.
46. Bos JL. The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res Genet Toxicol*. 1988;195(3):255–271.
47. McCormick F. ras GTPase activating protein: signal transmitter and signal terminator. *Cell*. 1989;56(1):5–8.
48. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig [Internet]*. 2010 [cité 17 mai 2017];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
49. 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*. avr 2011;29(10):1239-46.
50. Christine Longvert, Lionel Larue. BRAF : biologie et fonction [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18455.pdf>
51. Busser B, Leccia MT, Gras-Combe G, Bricault I, Templier I, Claeys A, et al. Identification of a Novel Complex *BRAF* Mutation Associated With Major Clinical Response to Vemurafenib in a Patient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 1 déc 2013;149(12):1403.
52. Dhomen N, Da Rocha Dias S, Hayward R, Ogilvie L, Hedley D, Delmas V, et al. Inducible expression of ^{V600E} Braf using tyrosinase-driven Cre recombinase results in embryonic lethality: ^{V600E} Braf expression causes embryonic lethality. *Pigment Cell Melanoma Res*. févr 2010;23(1):112-20.
53. Michaloglou C, Vredeveld LCW, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, van der Horst CMAM, et al. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 4 août 2005;436(7051):720-4.
54. Dhomen N, Reis-Filho JS, da Rocha Dias S, Hayward R, Savage K, Delmas V, et al. Oncogenic Braf Induces Melanocyte Senescence and Melanoma in Mice. *Cancer Cell*. avr 2009;15(4):294-303.
55. Goel VK, Ibrahim N, Jiang G, Singhal M, Fee S, Flotte T, et al. Melanocytic nevus-like hyperplasia and melanoma in transgenic BRAF^{V600E} mice. *Oncogene*. 2009;28(23):2289–2298.
56. Melanoma | McMaster Pathophysiology Review [Internet]. [cité 18 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.pathophys.org/melanoma/>
57. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1036–1046.
58. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 29 avr 2016;16(6):345-58.
59. Heinzerling L, Baiter M, Kühnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A, et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *Br J Cancer*. 26 nov 2013;109(11):2833-41.
60. Nagore E, Requena C, Traves V, Guillen C, Hayward NK, Whiteman DC, et al. Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. mai 2014;70(5):858-862.e2.
61. Hugdahl E, Kalvenes MB, Puntervoll HE, Ladstein RG, Akslen LA. BRAF-V600E expression in primary nodular melanoma is associated with aggressive tumour features and reduced survival. *Br J Cancer*. 29 mars 2016;114(7):801-8.
62. Barbour AP, Tang YH, Armour N, Dutton-Regester K, Krause L, Loffler KA, et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: Implications for melanoma staging and adjuvant therapy. *Eur J Cancer*. oct 2014;50(15):2668-76.
63. 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):809–819.
64. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;2012(366):707–714.
65. 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*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.
66. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF^{V600E} and BRAF^{V600K} mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. mars 2014;15(3):323-32.
67. 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*. 2012;380(9839):358–365.

68. Abraham J. Vemurafenib in melanoma with the BRAF V600E mutation. *Community Oncol.* mars 2012;9(3):85-6.
69. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical Melanocytic Proliferations and New Primary Melanomas in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Selective BRAF Inhibition. *J Clin Oncol.* juill 2012;30(19):2375-83.
70. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities: Cutaneous adverse events with vemurafenib: practical advice. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):987-94.
71. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol.* 1 janv 2013;14(1):e11-8.
72. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini DJ, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):782–789.
73. 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.* févr 2013;31(4):482-9.
74. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107–114.
75. 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.* nov 2012;367(18):1694-703.
76. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK Inhibition (Trametinib) in Patients With BRAF^{V600} -Mutant Melanoma Experiencing Progression With Single-Agent BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol.* 20 nov 2014;32(33):3697-704.
77. 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.
78. 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.* janv 2015;372(1):30-9.
79. 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.* 13 nov 2014;371(20):1867-76.
80. 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.* 1 oct 2015;16(13):1389-98.
81. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol.* 1 févr 2015;26(2):415-21.
82. 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.* déc 2016;17(12):1743-54.
83. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MMK, et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors: Predictors of Melanoma BRAF Inhibitor Outcome. *Cancer.* 1 nov 2015;121(21):3826-35.
84. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med.* juin 2012;33(3):209-90.
85. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010;9(1):69.
86. Gonzalez-Trejo S, Carrillo JF, Carmona-Herrera DD, Baz-Gutiérrez P, Herrera-Goepfert R, Nunez G, et al. Baseline serum albumin and other common clinical markers are prognostic factors in colorectal carcinoma: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* avr 2017;96(15):e6610.
87. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection: Dis Colon Rectum. nov 2015;58(11):1048-57.

88. Sun L-C, Chu K-S, Cheng S-C, Lu C-Y, Kuo C-H, Hsieh J-S, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2009 [cité 14 août 2017];9(1). Disponible sur: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-9-288>
89. Seebacher V, Grimm C, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C, Hefler L, et al. The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2013;171(1):101-6.
90. Lis C, Grutsch J, Vashi P, Lammersfeld C. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *J Parenter Enter Nutr.* janv 2003;27(1):10-5.
91. Göransson J, Jonsson S, others. Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various plasma protease inhibitors for the pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 1996;22(6):607–617.
92. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med.* 27 mars 2000;160(6):861-8.
93. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci Lond Engl* 1979. août 1999;97(2):215-23.
94. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer.* janv 1998;32(2):76-80.
95. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYC, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: A multivariate analysis. *Cancer.* 15 nov 1993;72(10):3091-8.
96. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim K, Hwu W-J, et al. Prognostic Factors That Determine the Long-Term Survival of Patients with Unresectable Metastatic Melanoma. *Cancer Invest.* janv 2008;26(6):624-33.
97. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1998;16(3):1103-11.
98. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss. *Nutr Cancer.* mars 2001;39(2):210-3.
99. Ascenzi P, Bocedi A, Notari S, Fanali G, Fesce R, Fasano M. Allosteric modulation of drug binding to human serum albumin. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6(4):483–489.
100. Pellegatti M, Pagliaruso S, Solazzo L, Colato D. Plasma protein binding and blood-free concentrations: which studies are needed to develop a drug? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* août 2011;7(8):1009-20.
101. Résumé des caractéristiques du produit : tramétinib [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170327137432/anx_137432_fr.pdf
102. Vallner JJ. Binding of drugs by albumin and plasma protein. *J Pharm Sci.* 1977;66(4):447–465.

RESUME

Introduction : L'hypoalbuminémie est un marqueur de mauvais pronostic dans le mélanome métastatique. Il n'y a pas de donnée spécifique concernant l'évolution de l'albuminémie sous traitement par les inhibiteurs de BRAF et MEK. Nous avons décidé d'étudier les variations de l'albuminémie chez les patients traités par dabrafenib et trametinib pour un mélanome avancé.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU de Poitiers chez des patients atteints de mélanome stade IIIc non résecable ou stade IV, inclus dans le protocole de recherche Mekinist. L'albuminémie était dosée tous les mois. Nous avons réalisé une analyse descriptive des moyennes des albuminémies. Nous avons comparé à l'aide de tests de Wilcoxon les différences des albuminémies entre les répondeurs et les non répondeurs.

Résultats : Treize patients sur les quatorze inclus présentaient une baisse de l'albuminémie au premier mois de traitement (-6,6g/l en moyenne). Il existait une différence significative lorsque l'on comparait les différences des albuminémies entre M0 et M1 ($p=0,03$) et entre M1 et M3 ($p<0,05$) entre le groupe des répondeurs et le groupe des non répondeurs à M3. L'analyse descriptive mettait en évidence une ascension de l'albuminémie de 4,51g/l en moyenne dans les 3 mois qui précèdent la rechute.

Discussion : L'hypoalbuminémie est un évènement précoce et fréquent chez les patients traités par dabrafenib et trametinib. Contrairement aux données de la littérature, l'hypoalbuminémie pourrait être un marqueur de bon pronostic. Cette hypoalbuminémie pourrait être liée à un effet pharmacologique du traitement. Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer cette tendance.

Mots clés : Mélanome, Albumine, Thérapie ciblée, Pronostic, Interleukine 6



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

