

# Thérapie combinée dabrafenib / trametinib pour le mélanome :

un outil infirmier de la part de Melanoma Nursing Initiative (MNI)

Dabrafenib (Tafinlar®) / trametinib (Mekinist®) est un traitement combiné inhibant les kinases BRAF et MEK. Le dabrafenib est un inhibiteur de certaines formes mutées de la kinase BRAF, et notamment de *BRAF V600E* et le trametinib est un inhibiteur des enzymes kinases MEK1 et MEK2. Environ la moitié des patients souffrant d'un mélanome ont une forme mutée de la protéine BRAF dans leur tumeur. Le traitement par la combinaison d'un inhibiteur de MEK plus un inhibiteur de BRAF est associé à une réponse tumorale supérieure et à une prolongation de la survie des patients par rapport à un traitement par inhibiteur de BRAF en monothérapie. En utilisant la combinaison, on diminue aussi l'incidence des effets secondaires cutanés des anti-BRAF ainsi que l'incidence des tumeurs bénignes ou malignes de la peau associées à la monothérapie anti-BRAF.

La combinaison dabrafenib / trametinib a reçu son approbation initiale par la FDA pour le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec mutation de *BRAF V600E* ou *V600K*. Plus récemment, 1 an de traitement adjuvant par cette combinaison a été démontrée comme significativement efficace pour allonger la durée de survie sans rechute par rapport à un placebo. En avril 2018, la combinaison dabrafenib / trametinib a donc reçu une approbation supplémentaire de la FDA pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome de stade III résecqué avec *BRAF V600E* ou Mutation *V600K*.

Ce document fait partie d'une boîte à outils destinée à aider les infirmières à optimiser la prise en charge des patients traités par les traitements les plus récents du mélanome.

# DOSAGE / ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

- Le dabrafenib et le trametinib sont des médicaments administrés par voie orale.
- Pour le mélanome non résecable ou métastatique, le dabrafenib 150 mg se prend deux fois par jour (une fois le matin et une fois le soir, à 12 heures d'intervalle) pour une dose quotidienne totale de 300 mg. Trametinib 2 mg est pris une fois par jour à la même heure chaque jour, de préférence le matin ou le soir avec la dose de dabrafenib (voir le schéma de gauche). Le traitement par dabrafenib / trametinib est poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable se produit.
- En traitement adjuvant le dabrafenib est également dosé à 150 mg deux fois par jour pour une dose quotidienne totale de 300 mg. Le trametinib 2 mg est pris une fois par jour à la même heure chaque jour. Le régime est poursuivi pendant un an. Il peut être interrompu plus tôt en cas de récurrence de la maladie ou si une toxicité inacceptable se produit.
- La combinaison dabrafenib / trametinib et le dabrafenib doivent être administrés à jeun : au moins 1 heure avant et au moins 2 heures après avoir mangé. Les gélules de dabrafenib ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou cassées.

## Régime Dabrafenib / Trametinib pour le mélanome avancé

**Trametinib**  
2 mg (un comprimé de 2 mg)

Une fois par jour, avec l'une ou l'autre des doses de dabrafenib

**Dabrafenib**  
150 mg (deux comprimés de 75 mg)

Deux fois par jour, matin et soir

## Dosage du traitement adjuvant par le Dabrafenib / Trametinib

**Trametinib**  
2 mg (un comprimé de 2 mg)

Une fois par jour, avec l'une ou l'autre des doses de dabrafenib

**Dabrafenib**  
150 mg (deux comprimés de 75 mg)

Deux fois par jour, matin et soir

Continuer jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable pendant 1 an maximum.

Continuez à la page suivant

Continué

- Le dabrafenib doit être conservé à température ambiante.
- Le trametinib doit être conservé au réfrigérateur.
  - » Informer les patients qu'ils doivent conserver le trametinib dans le réfrigérateur dans son flacon d'origine avec le couvercle bien fermé pour protéger le médicament de la chaleur et de l'humidité.
  - » Les patients qui voyagent doivent garder le trametinib dans un sachet ou une boîte réfrigérée(e).
  - » Les études de stabilité montrent que le trametinib (dans un flacon ouvert) n'est pas endommagé par un stockage hors du réfrigérateur pendant une période de 30 jours s'il est maintenu à une température constante inférieure à 30°C. Les infirmières peuvent conseiller aux patients qui ont laissé par inadvertance le trametinib hors du réfrigérateur de simplement garder le médicament au frais et de le remettre au réfrigérateur dès que possible.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 ou CYP2C8 doit être évitée avec le dabrafenib. En outre, le dabrafenib est un inducteur du CYP3A4, du CYP2C8 et de plusieurs autres enzymes CYP. L'utilisation concomitante de médicaments substrats de ces enzymes peuvent perdre leur efficacité (Exemple, contraceptifs hormonaux et inhibiteurs de la pompe à protons).

# EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT LES GÉRER

- Les éventuels effets indésirables (EI) liés au traitement doivent être discutés avec les patients avant d'initier le traitement par tramétinib/dabrafénib. Les patients doivent être informés de l'importance de signaler immédiatement tout changement de santé qui pourrait refléter un EI lié au traitement.
- Les EI associés au traitement par tramétinib/dabrafénib peuvent être généralement divisés en deux catégories : les EI les plus courants (mais généralement de gravité légère à modérée) et les EI moins fréquents mais graves. Le tableau 1 présente les EI courants et les EI moins courants mais graves associés au dabrafénib/tramétinib ainsi que d'autres EI (annexes 1 et 2).

**Tableau 1. EI associés au Dabrafénib / Tramétinib**

Catégorie	Exemples	Conseils de traitement (numéro d'annexe)
Les plus commun	Fièvre / pyrexie .....	1
	Toxicités cutanées (éruption cutanée) .....	1
	Hypertension	
	Frissons .....	2
	La toux .....	2
	Mal de tête .....	2
	Œdème périphérique .....	2
	Arthralgie / myalgie .....	2
	Anorexie .....	2
	Gastro-intestinal .....	2
	• Constipation / Douleur abdominale • Nausées Vomissements	
Moins courant mais sérieux	Nouveaux cancers primitifs	
	• Cutané (p. ex., carcinome basocellulaire ou épidermoïde, kératoacanthome, nouveau mélanome) .....	1
	• Non cutané	
	Toxicité oculaire .....	1
	Cardiovasculaire	
	• Cardiomyopathie (↓ LVEF) .....	1
	• Hémorragie .....	2
	• Thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) .....	2
	• Anémie hémolytique .....	2
	Colite et perforation gastro-intestinal .....	2
Maladie pulmonaire interstitielle / pneumonie .....	2	
Toxicité rénale .....	2	

Continuez à la page suivant

Continué

- Les EI graves et parfois modérés sont généralement traités par une interruption de la dose ou un retrait. Dans certains cas, l'orientation vers un spécialiste en cardiologie, en dermatologie ou en ophtalmologie est justifiée.

## Tableau 2 : Réductions de dose recommandées pour le trametinib et le dabrafenib

Dabrafenib	Réduction de la dose de 150 mg par voie orale deux fois par jour à
Première réduction de la dose .....	100 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de dose .....	75 mg deux fois par jour
Troisième réduction de dose .....	50 mg oralement deux fois par jour
Ultérieurement .....	Arrêter définitivement si l'on ne peut tolérer 50 mg par voie orale deux fois par jour.
Trametinib	Réduction de la dose de 2 mg une fois par jour à
Première réduction de la dose .....	1,5 mg par voie orale une fois par jour
Deuxième réduction de dose .....	1 mg par voie orale une fois par jour
Modification ultérieure .....	Arrêter définitivement le traitement si l'on ne peut tolérer 1 mg par voie orale une fois par jour.

# DE PRÉCIEUX CONSEILS CLINIQUES

- Avant de commencer une thérapie ciblée, les patients qui ont déjà reçu une immunothérapie doivent être surveillés de près afin de déceler d'éventuelles toxicités superposées. Plusieurs EI sont observés à la fois avec la thérapie ciblée et l'immunothérapie et peuvent entraîner des toxicités cumulatives.
- Les interactions médicamenteuses potentielles sont un élément important du traitement par le dabrafenib/trametinib pour le mélanome
  - » Le dabrafenib est métabolisé par le CYP 3A4 et 2C8 et induit également le CYP3A4 2C8 et plusieurs autres systèmes enzymatiques. Par conséquent, l'efficacité du dabrafenib peut être réduite par d'autres agents administrés de façon concomitante et partageant les mêmes voies métaboliques. Il peut également diminuer les concentrations et l'efficacité des médicaments administrés en même temps que le dabrafenib.
  - » Il faut encourager les patients à faire remplir tous leurs médicaments par une seule et même pharmacie pour se familiariser avec la liste complète des médicaments et d'éviter les problèmes de polypharmacie.
- Les patients doivent être vus par un dermatologue avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement, et jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement.
- Les nouveaux cancers de la peau se présentent souvent sous la forme d'une nouvelle verrue, d'une plaie cutanée ou d'une bosse rougeâtre qui saigne ou ne guérit pas et/ou d'un changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté. Les patients doivent être informés de cette association et leur conseiller de signaler immédiatement tout changement cutané à l'équipe soignante.
- Conseillez aux patients de prendre des photos de toute lésion cutanée pour la documenter.

# DES QUESTIONS & DES RÉPONSES

**Q.** Combien de temps dure la fièvre ?

**R.** Au cours des essais, la pyrexie associée au traitement par les inhibiteurs de BRAF/MEK est survenue chez environ deux tiers des patients. Les fièvres commencent généralement après environ 30 jours de traitement, durent 2 à 3 jours et s'améliorent en général après 6 mois. Votre patient doit contacter l'équipe d'oncologie s'il commence à avoir des fièvres. En cas de fièvres légères de 37,2-38,3°C, il peut prendre des antipyrétiques selon les instructions du fournisseur. Veillez également à ce que votre patient boive beaucoup d'eau. En cas de fièvre supérieure à 38,3°C, le membre de l'équipe oncologique retiendra probablement l'inhibiteur BRAF, et si la température du patient est supérieure à 38,3°C, il/elle arrêtera les deux médicaments et convoquera le patient. Le patient pourrait avoir besoin de soins de soutien tels qu'une hydratation par voie intraveineuse et l'administration d'une faible dose de prednisone, comme le recommande le médecin prescripteur. Certains patients peuvent avoir besoin d'une interruption de la thérapie et une réduction de la dose jusqu'à la disparition des fièvres. Il est très important de rester bien hydraté, surtout lorsque les températures sont élevées, pour éviter la déshydratation.

**Q.** Combien de temps le patient sera-t-il sous traitement par un inhibiteur de BRAF/MEK ?

**R.** Dans le cas d'une maladie non résecable ou métastatique, les patients continueront probablement le traitement si leur maladie répond au traitement et s'ils tolèrent les médicaments. Au cours des essais cliniques, les patients qui ont dû arrêter le traitement étaient ceux dont la maladie avait progressé ou qui avaient des toxicités modérées à sévères qui affectaient leur qualité de vie et nécessitaient une interruption persistante du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, les patients poursuivront le traitement pendant une durée d'un an, tant que leur maladie n'a pas récidivé et qu'ils tolèrent les médicaments. Au cours des essais cliniques, les patients qui ont dû arrêter le traitement étaient ceux qui avaient une récurrence de la maladie ou qui présentaient des toxicités médicamenteuses modérées à sévères qui affectaient leur qualité de vie et nécessitaient des interruptions d'une thérapie, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

# RESSOURCES PATIENTS

MelanomeFrance Disponible à [melanomefrance.com](https://www.melanomefrance.com)



## RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

Czupryn M, & Cisneros, J. BRAF/MEK inhibitor therapy: consensus statements from the faculty of the Melanoma Nursing Initiative on managing adverse events and potential drug interactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2017; 21 (suppl): 11-29.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43: 235-243. doi:10.1188/16.ONF.235-243

de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57. doi:10.1007/s11864-016-0434-0

Comment prendre Tafinlar + Mekinist. Disponible à : <https://www.tafmek.com/dosing/oral-dosing>

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib for stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1813-1823.

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:218-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway- targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. In press.

Tafinlar® <https://www.tafmek.com/safety/important-safety-information>

Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-136.

Cliquez ici pour télécharger des plans d'action à  
personnaliser pour vos patients

# ANNEXE 1

Les CSPs pour la pyrexie, la toxicité cutanée, la cardiotoxicité et les toxicités oculaires référencés ici sont hébergés dans la section CSP du site Web de l'INM (TheMelanomaNurse.org).

Elles ne sont pas spécifiques au dabrafénib/tramétinib (c'est-à-dire qu'elles traitent tous les inhibiteurs BRAF/MEK pertinents).

Veuillez cliquer sur le lien ci-dessous pour accéder aux CSP, qui peuvent également être imprimés à partir du site :

<https://themelomanurse.org/france/>

## ANNEXE 2

### La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le tramétinib/dabrafénib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Anorexie	Diminution de l'appétit (se produit plus souvent chez les patients âgés)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surveiller le poids ; interroger le patient sur son appétit et ses habitudes alimentaires ; conseiller une modification du régime alimentaire si nécessaire.</li> <li>Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de Grade 2 (altération de la prise orale) ou grade 3/4 (perte de poids significative ou malnutrition ou conséquences mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>
Arthralgies / myalgies	Douleur articulaire gonflement, ou raideur, sensation de fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interroger les patients au sujet des symptômes articulaires ; soins de soutien standards (analgésie et anti-inflammatoires).</li> <li>Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de Grade 2 (douleur modérée, limitant les AVQ instrumentales) ou de grade 3 (douleur sévère et limitations des AVQ).</li> </ul>
Frissons	Sensation de tremblement/froid en absence de fièvre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrogation sur les symptômes, y compris les symptômes liés à des réactions fébriles graves.</li> <li>Anticiper l'arrêt du traitement en cas de réactions intolérables de Grade 2 (tremblements modérés) ou de grade 3 (frissons sévères ou prolongés qui ne répondent pas aux aux narcotiques).</li> </ul>
Constipation / douleur abdominale	Selles peu fréquentes /difficulté à aller à la selle, douleur abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentez les liquides, les fibres, les laxatifs. Envisagez des tests appropriés pour évaluer l'obstruction intestinale.</li> <li>Prévoir l'arrêt du traitement en cas de symptômes intolérables de grade 2 (symptômes persistants de constipation ou douleur modérée limitant les AVQ) ou Grade 3/4 (constipation avec évacuation manuelle indiquée, douleurs abdominales sévères ou conséquences mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>
La toux	Toux sèche, essoufflement, DOE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conseillez aux patients de signaler tout symptôme ; éliminez les causes infectieuses et la pneumopathie (maladie pulmonaire interstitielle); surveiller la saturation de l'oxygène (oxymétrie de pouls) et envisager une radiographie pulmonaire; soins de soutien standard.</li> <li>Prévoir l'arrêt du traitement en cas de symptômes intolérables de grade 2 (modérés, limitant les AVQ), modérés, limitant les AVQ) ou de grade 3 (symptômes sévères).</li> </ul>

Continuez à la page suivant

Continué

## La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le trametinib/dabrafenib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Thrombose veineuse profonde	Gonflement, douleur aux jambes, essoufflement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conseiller les patients pour chercher médical se soucier si elles ou ils avoir aigu début bras jambe gonflement.</li> <li>Anticiper la suspension du traitement par trametinib pour le grade 2 (sans complication TVP) et permanent arrêt si ne pas amélioré après 3 semaines ; pas de modification de dose pour le dabrafenib pour le traitement veineux non compliqué thromboembolie.</li> </ul>
Œdème	Gonflement des membres, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se produit à un taux plus élevé chez les patients âgés. Conseillez aux patients de signaler gonflement ; soins de soutien standard ; un bilan cardiaque peut être prescrit.</li> <li>Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de Grade 2 (gonflement modéré, limitant les AVQ instrumentales) ou de grade 3 (gonflement sévère, déviation du contour anatomique).</li> </ul>
Toxicité embryono-fœtale	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le trametinib/dabrafenib peut causer des dommages au fœtus. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace et non hormonale pendant le traitement par le trametinib/dabrafenib et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement par le trametinib/dabrafenib.</li> </ul>
Fatigue	Epuisement non soulagé par le repos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interroger les patients sur leur niveau d'énergie ; évaluer les facteurs qui peuvent y contribuer, notamment l'infection, l'évolution de la maladie, l'état hématologique et biochimiques ; soins de soutien standard.</li> <li>Anticiper le maintien du traitement en cas de fatigue non soulagée par le repos et la limitation des AVQ (grade 2/3).</li> </ul>
Mal de tête	Douleur et / ou changement de vision	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peut être multifactorielle. En cas de symptômes graves ou persistants, envisagez d'autres causes telles qu'un saignement au cerveau, une hypertension non contrôlée, la déshydratation, une nouvelle maladie du SNC ou d'autres causes ; envisager une IRM cérébrale et des évaluations de l'hypertension.</li> <li>Prévoyez l'arrêt du traitement en cas de douleur intolérable de grade 2 (douleur modérée) ou de grade 3 (douleur intense, limitant l'autonomie), ou Grade 3 (douleur sévère, limitant les AVQ).</li> </ul>
Anémie hémolytique (chez les patients présentant un déficit en G6PD)	Peau jaune, faiblesse ou des étourdissements, essoufflement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillez les patients présentant un déficit en G6PD pour détecter les signes d'anémie hémolytique. Conseillez aux patients de signaler tout symptôme.</li> </ul>

Continuez à la page suivant

Continué

## La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le trametinib/dabrafenib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Hémorragie	Selles rouges ou noires/selles goudronneuses ; sang dans les urines ; maux de tête ; toux ou vomissements de sang ; douleurs abdominales ; saignements vaginaux inhabituels ; fatigue ; étourdissements ou faiblesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soins de soutien standard ; intervention médicale selon les indications.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de grade 2 (hémorragie modérée) ou de grade 3/4 (hémorragie grave nécessitant une transfusion ou une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale ou mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>
Hyperglycémie	Fatigue, polyurie, polydipsie, maux de tête	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller la glycémie à jeun/l'hémoglobine A1C (en particulier chez les patients diabète/hyperglycémie préexistant(e)) ; conseiller aux patients de signaler une augmentation de la soif ou de la miction ; fournir des médicament antidiabétiques.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas de glycémie intolérable de grade 2 (glycémie à jeun &gt;160 à 250 mg/dL) ou de grade 3/4 (glycémie à jeun &gt;250 mg/dL) intolérables.</li> </ul>
Nausées Vomissements	Vomissements, nausées, douleurs au RUQ ou au LUQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la plupart des cas, les soins de soutien standard sont suffisants.</li> <li>• Peut indiquer une hépatotoxicité ; vérifiez les TFT/lipase/ amylase.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'effets intolérables de grade 2 (diminution de la prise orale ou 3 à 5 épisodes de vomissements en 24 heures) ou de grade 3/4 (prise orale inadéquate ou ≥6 épisodes de vomissements en 24 heures ou conséquences mettant la vie en danger).</li> </ul>
Embolie pulmonaire	Essoufflement/douleur à la poitrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conseillez aux patients de consulter un médecin en cas d'essoufflement, de douleurs thoraciques; bilan approprié, y compris imagerie et CT angiographie.</li> <li>• Anticiper l'arrêt du traitement par le trametinib et son arrêt définitif si l'état du patient ne s'améliore pas après 3 semaines ou en cas d'EP potentiellement mortelle.</li> <li>• Prévoir la mise en attente du traitement par le dabrafenib et son arrêt définitif si aucune guérison au grade 0-1.</li> <li>• Prévoir un traitement anticoagulant pendant au moins 6 mois.</li> </ul>
Pneumonie (maladie pulmonaire interstitielle)	Nouvelle toux, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural pleural ou infiltrations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conseillez aux patients de signaler tout symptôme nouveau ou aggravé de problèmes pulmonaires ou problèmes respiratoires (essoufflement/toux).</li> <li>• Anticiper l'arrêt définitif du trametinib ; ne pas modifier la dose de dabrafenib.</li> </ul>

Continuez à la page suivant

Continué

## La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le tramétinib/dabrafénib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Toxicité rénale	Diminution de l'urine, sang dans l'urine, gonflement des chevilles, diminution de l'appétit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesurer la créatinine sérique avant l'instauration du traitement et périodiquement pendant le traitement ; surveiller la fonction rénale.</li> <li>Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de grade 2 (DFGe ou CICr 59 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou de grade 3/4 (DFGe ou CICr ≤29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> </ul>
<p>*Lorsque des arrêts de traitement sont nécessaires, reprendre le traitement à une dose plus faible après une amélioration du grade 0 ou 1. Arrêter définitivement les thérapies ciblées en cas d'événements intolérables persistants de Grade 2, d'événements persistants de Grade 3, et d'événements de grade 4 persistants ou récurrents, sauf indication contraire.</p>		