

## ANTI-B-RAF : LES EFFETS SECONDAIRES SE PRÉCISENT

Une étude indique l'homogénéité du statut B-RAF, tandis que d'autres travaux soulignent l'importance de la surveillance cutanée sous vémurafénib.



Le vémurafénib a démontré depuis quelques années son efficacité dans les mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAF V600E, soit la moitié environ des mélanomes. La détermination du statut *BRAF* est devenue ainsi une étape indispensable de la prise en charge des mélanomes avancés. Mais qu'en est-il des risques d'hétérogénéité tumorale, qui pourraient fausser les résultats ? Des analyses moléculaires réalisées chez 99 patients sont rassurantes à ce sujet : le statut BRAF était conservé entre mélanome primitif et métastases, avec une homogénéité intra et intertumorale (L. Boursault et coll. CHU de Bordeaux et de Strasbourg). Cette étude démontre, par ailleurs, les bonnes performances de la détection de l'anticorps VE1 par immunohistochimie, méthode rapide et peu coûteuse, pour déterminer le statut BRAF. Cependant, les échantillons négatifs doivent être analysés par les techniques de biologie moléculaire pour ne pas

méconnaître une mutation non V600E/E2 potentiellement accessible à un traitement (6,1% des patients dans cette étude).

L'attention se porte aujourd'hui sur les deux grands écueils du traitement par le vémurafénib : l'émergence rapide de résistances, dès six mois de traitement en moyenne, et la survenue fréquente de carcinomes épidermoïdes et de seconds mélanomes primitifs. En étudiant in vitro des cellules de mélanomes métastatiques mutées BRAF V600E, une équipe lilloise a constaté que le vémurafénib exerce un effet prooxydant dans les mélanocytes tumoraux, entraînant un stress oxydatif qui pourrait contribuer à la mort des cellules tumorales (C. Scalbert et coll. CHRU Lille). Cet effet n'est plus observé dans les cellules résistantes, ce qui pourrait participer au phénomène d'échappement. Ces observations incitent à évaluer l'association d'autres prooxydants pour restaurer la sensibilité au vémurafénib.

Le suivi prospectif de 42 patients traités par vémurafénib souligne l'utilité de la dermoscopie digitale pour surveiller les lésions mélanocytaires sous traitement (M. Perier-Muzet et coll. Centre hospitalier Lyon Sud). Un peu plus de 2000 lésions pigmentées ont été identifiées avant le traitement. Après une moyenne de 6,7 mois de suivi, 56,1% d'entre elles avaient présenté au moins une modification visible lors de la dermoscopie mensuelle. Les critères dermoscopiques ont conduit à l'excision de 36 lésions, parmi lesquelles 21 étaient des naevus et 14 des seconds mélanomes primitifs.

Une équipe Montpelliéraine a précisé, quant à elle, les caractéristiques des lésions épithéliales cutanées induites par le vémurafénib chez 12 patients (E. Frouin et coll. Montpellier). Sur les 27 lésions apparues après une médiane de 31 jours, 19 (70%) étaient des papillomes verruqueux, 6 (23%) des carcinomes épidermoïdes et 2 (7%) des kérato-acanthomes. Leur analyse moléculaire a mis en évidence une activation de la voie des MAP-Kinases (mutations de HRAS dans 55% des cas, de KRAS dans 44% et de PI3K dans 15%). Une hétérogénéité moléculaire a été observée, pour la première fois, chez un patient.