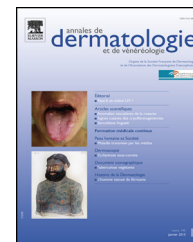




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique

Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: A systematic review

V. Sibaud^{a,*}, L. Lamant^b, V. Maisongrosse^c,
J.-P. Delord^d

^a Service de dermatologie, unité phases cliniques précoces, centre de lutte contre le cancer, institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse, France

^b Service d'anatomopathologie, hôpital Purpan, CHU, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^c Service d'anatomopathologie, centre de lutte contre le cancer, institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse, France

^d Service d'oncologie, unité phases cliniques précoces, centre de lutte contre le cancer, institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse, France

Reçu le 12 décembre 2012 ; accepté le 14 février 2013

Disponible sur Internet le 19 juin 2013

MOTS CLÉS

Vemurafenib ;
Dabrafenib ;
BRAF ;
Mélanome ;
Effets indésirables cutanés

Résumé Le développement et la mise à disposition récente d'inhibiteurs sélectifs de la voie BRAF (dabrafenib, vemurafenib) a permis d'améliorer significativement la survie globale et la survie sans récurrence des patients traités pour mélanome métastatique et porteurs de mutations du codon V600 du gène *BRAF*. Ces petites molécules inhibitrices présentent cependant une toxicité cutanée non négligeable. Leurs effets indésirables cutanés sont à la fois fréquents, souvent spécifiques et parfois sévères. On peut notamment citer l'induction de tumeurs cutanées malignes (kératoacanthomes, carcinomes épidermoïdes, nouveaux mélanomes), des anomalies de la prolifération kératinocytaire (papillomes, syndromes main-pied, éruptions de type kératose pileuse ou dyskératose acantholytique, kystes induits...) ou des réactions de photosensibilité. Nous décrivons ici, aussi bien cliniquement qu'histologiquement, l'ensemble de ces manifestations dermatologiques induites par le vemurafenib et le dabrafenib, en synthétisant les principales données de la littérature et en les confrontant à notre propre expérience clinique. Le rôle fondamental du dermatologue dans le suivi des patients traités est également précisé.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sibaud.vincent@claudiusregaud.fr (V. Sibaud).

KEYWORDS

Vemurafenib;
Dabrafenib;
BRAF;
Malignant melanoma;
Dermatologic adverse events

Summary Recent developments and therapeutic use of selective BRAF inhibitors (e.g. dabrafenib and vemurafenib) have significantly improved overall survival and disease-free survival of patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. Despite their survival benefits, small-molecule inhibitors of BRAF are associated with significant and sometimes severe treatment-related dermatological toxicity. The most common adverse skin reactions include photosensitivity, induced malignant lesions of the skin such as keratoacanthomas, squamous cell carcinoma and new primary melanomas, as well as keratinocyte proliferation and differentiation dysfunctions that can manifest as skin papillomas, hand-foot skin reaction, keratosis pilaris-like rash, acantholytic dyskeratosis and cysts of the milia type. In this article, we describe the clinical and histological features of the cutaneous manifestations induced by vemurafenib and dabrafenib on the basis of our clinical experience and a literature review. The crucial role of dermatologists in patient management is also highlighted.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Jusque récemment, la prise en charge du mélanome métastatique reposait sur l'utilisation en première ligne de la dacarbazine (Deticene®), chimiothérapie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 1975 et dont le taux de réponse était évalué de l'ordre de 7%, avec une amélioration de cinq à sept mois de la survie globale des patients traités [1].

Une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse a heureusement permis des progrès considérables ces dernières années. Dans le mélanome en particulier, la mise en évidence d'anomalies moléculaires du gène *BRAF* (dans 40 à 60% des cas), gène découvert dans les années 1990 et rapidement considéré comme un oncogène majeur, a été un élément capital. Les mutations de ce gène (sur le codon V600, incluant V600E et V600K) activent ainsi la voie des *mitogen-activated protein* (MAP) kinases, protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaires [2,3]. Après l'échec initial des inhibiteurs non sélectifs pan-RAF dans le mélanome métastatique [4], les progrès successifs dans le criblage pharmacologique précoce ont permis d'apporter aux cliniciens des molécules puissantes inhibant de façon très spécifique l'activité serine-thréonine kinase de la protéine BRAF. Ainsi, les études cliniques précoces menées avec le premier inhibiteur spécifique de cette protéine (PLX 4032, ou vemurafenib) ont rapidement permis de confirmer l'intérêt de cette approche thérapeutique moléculaire ciblée [5], avec des taux de réponse supérieurs à 50% pendant des durées médianes de plus de six mois [6]. Ces données ont ensuite été confirmées avec le dabrafenib, autre inhibiteur spécifique BRAF [7,8] non encore disponible.

Ces molécules font donc désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique, chez les patients mutés BRAF [4]. Apprendre à diagnostiquer les effets indésirables de ces inhibiteurs, éventuellement les prévenir et, surtout, les prendre en charge devient donc d'une importance considérable. Dans ce cadre, les effets indésirables cutanés occupent une place centrale. Que ce soit avec le vemurafenib ou le dabrafenib, la toxicité cutanée apparaît en effet comme la plus fréquente des toxicités induites par ces molécules [5–9]. De plus, les autres effets indésirables comme l'asthénie, les arthralgies ou les

symptômes digestifs ne représentent pas un motif fréquent d'arrêt du traitement. Enfin, la toxicité cutanée est précoce – apparaissant dans les premières semaines de traitement [10,11] – et souvent caractéristique. Elle dépend en général d'un mécanisme non immunologique, dose-dépendant [10], une majorité des effets indésirables cutanés apparaissant directement liée à l'inhibition spécifique de BRAF. On observe notamment un large spectre d'effets d'origine épidermique, liés aux modifications de la prolifération et de la différenciation kératinocytaires engendrées par ces molécules, et qui forment un véritable continuum entre lésions induites bénignes et malignes, assez similaire à celui précédemment rapporté et décrit avec l'inhibiteur multikinase sorafenib (Nexavar®) (qui possède – entre autres – une activité inhibitrice pan-RAF) [12–14].

Dans le même sens, cette toxicité présente également des similitudes avec les symptômes dermatologiques observés lors de certaines RASopathies, maladies génétiques liées à des mutations à différents niveaux sur la voie de signalisation RAS/MAP kinase. Cela est particulièrement vrai avec le syndrome de Costello (mutation *HRAS*) ou le syndrome cardio-facio-cutané (mutations sur *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* ou plus rarement *KRAS*), où l'on peut également constater des papillomes verruqueux, une hyperkératose plantaire sur les zones de pression, une prolifération naevique ou des lésions de kératose pileuse [15,16].

Nous décrivons ici les principales manifestations cutanées de ces deux molécules, issues à la fois des principales données de la littérature et, de façon plus subjective, de notre expérience clinique des inhibiteurs BRAF – déjà commercialisés ou en phases précoces et tardives de développement. Le rôle fondamental du dermatologue dans l'accompagnement des patients traités sera également précisé.

Effets indésirables cutanés

Lésions hyperkératosiques

Carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes

Il s'agit de l'effet indésirable cutané à la fois le mieux individualisé et le plus spectaculaire des inhibiteurs de BRAF. De

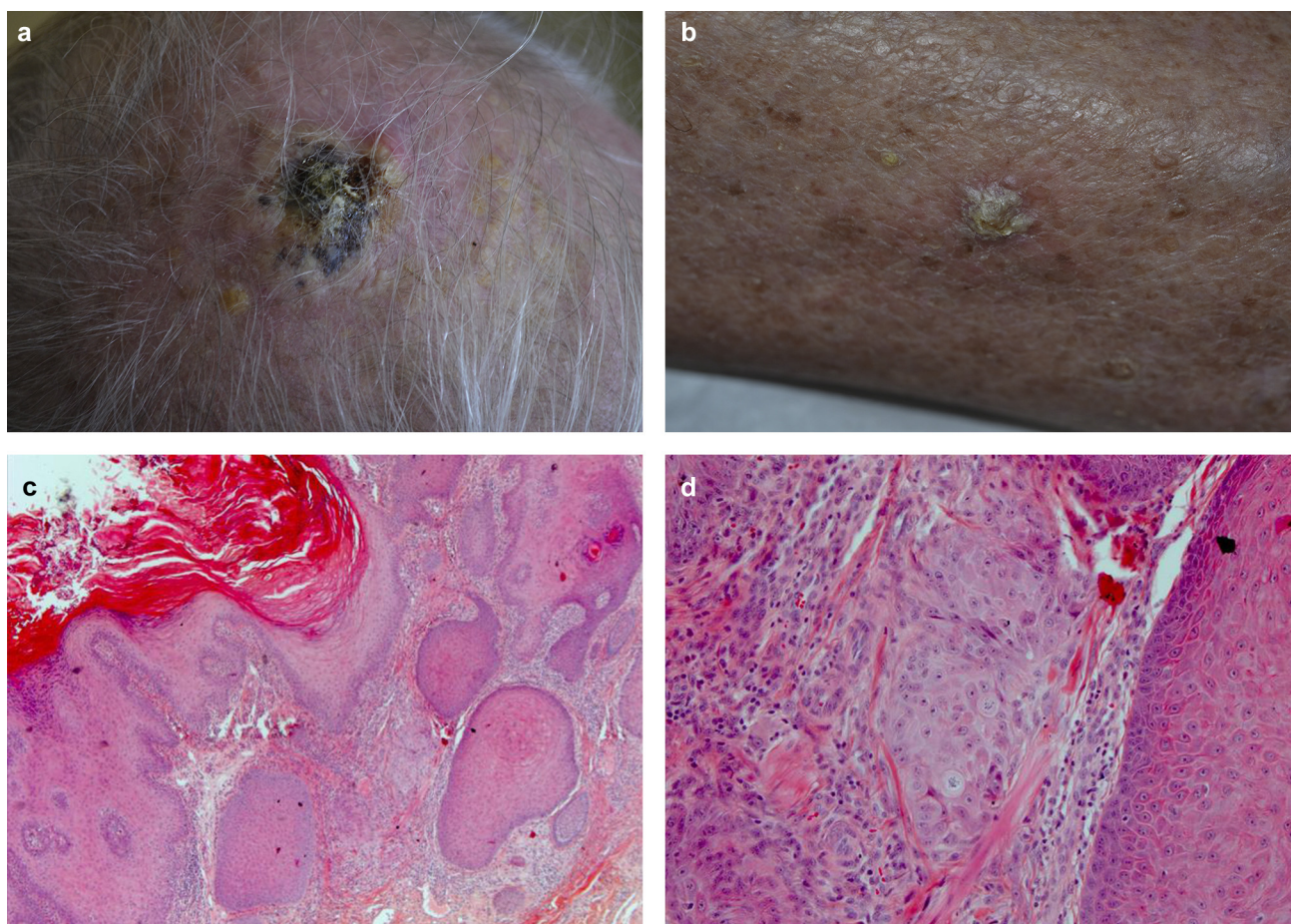


Figure 1. a et b : carcinomes épidermoïdes du cuir chevelu et de la jambe ; c et d : aspect histologique de carcinome épidermoïde avec architecture verruqueuse (c). Lobule infiltrant avec mitoses (d).

12 à 26 % et de 8 à 14 % [9,17] des patients traités par vemurafenib sont concernés respectivement par l'apparition de carcinomes épidermoïdes (Fig. 1a–d) et de kératoacanthomes (Fig. 2a–c). Les données disponibles sont moins nombreuses avec le dabrafenib mais leur incidence apparaît également élevée, entre 6 à 20% des patients traités (dont plus d'un quart de kératoacanthomes [18]) selon les séries [7,8,18]. Les lésions se développent progressivement ou de façon plus éruptive entre six et 18 semaines après le début du traitement et sont volontiers multiples [6,18,19]. Elles apparaissent sur les zones chroniquement photo-exposées [19,20] mais également parfois sur des régions non photo-exposées [18]. Elles seraient moins fréquentes chez les sujets jeunes [18].

Ces tumeurs épithéliales induites semblent liées à l'induction de la prolifération de kératinocytes de type BRAF «sauvage» (wild-type), c'est-à-dire non porteurs de mutations V600. L'inhibition thérapeutique de BRAF entraînerait ainsi une activation paradoxale de la voie de signalisation MAP kinase dans ces cellules [8,9,21,22], notamment par hétérodimérisation BRAF-CRAF ou CRAF-CRAF, et in fine une stimulation accélérée de MEK-ERK en aval [11,18,22–24]. Le taux de mutations RAS en amont – notamment HRAS – semble clairement très élevé dans ce contexte et serait un facteur favorisant, voire déclenchant [8,19,20,22,25]. Dans le même sens, il a été rapporté un

taux de mutations RAS significativement plus élevé dans les kératoacanthomes ou carcinomes épidermoïdes de patients traités par vemurafenib ou sorafenib que dans ceux provenant d'une population témoin ou immunodéprimée (21,1% versus 3,2%) [20]. Il ne semble en revanche pas qu'une infection par papillomavirus humain (HPV) soit impliquée [18]. Ces différents mécanismes physiopathologiques pourraient en grande partie expliquer la faible taux de tumeurs malignes induites constaté en cas d'association avec un inhibiteur de MEK [4,20,22,26], ce dernier atténuant potentiellement en aval l'activation paradoxale de MAP kinase induite par l'inhibiteur de BRAF. À titre d'exemple, dans la récente étude de phase 2 de Flaherty et al., un carcinome épidermoïde ou un kératoacanthome étaient notés dans 19 % des cas avec le dabrafenib en monothérapie versus 2 à 7 % en cas d'association avec l'anti-MEK trametinib [27].

La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale des lésions, avec des marges adaptées. Cette attitude doit cependant être pondérée quand le nombre parfois trop élevé des lésions limite de fait les possibilités chirurgicales [21]. Il en est de même de certaines localisations ou de tumeurs à progression rapide. Toute attitude thérapeutique dans ce contexte doit être envisagée en collaboration avec les équipes oncologiques, en mettant en perspective le pronostic global de la maladie et le maintien d'une qualité de vie acceptable. Un traitement

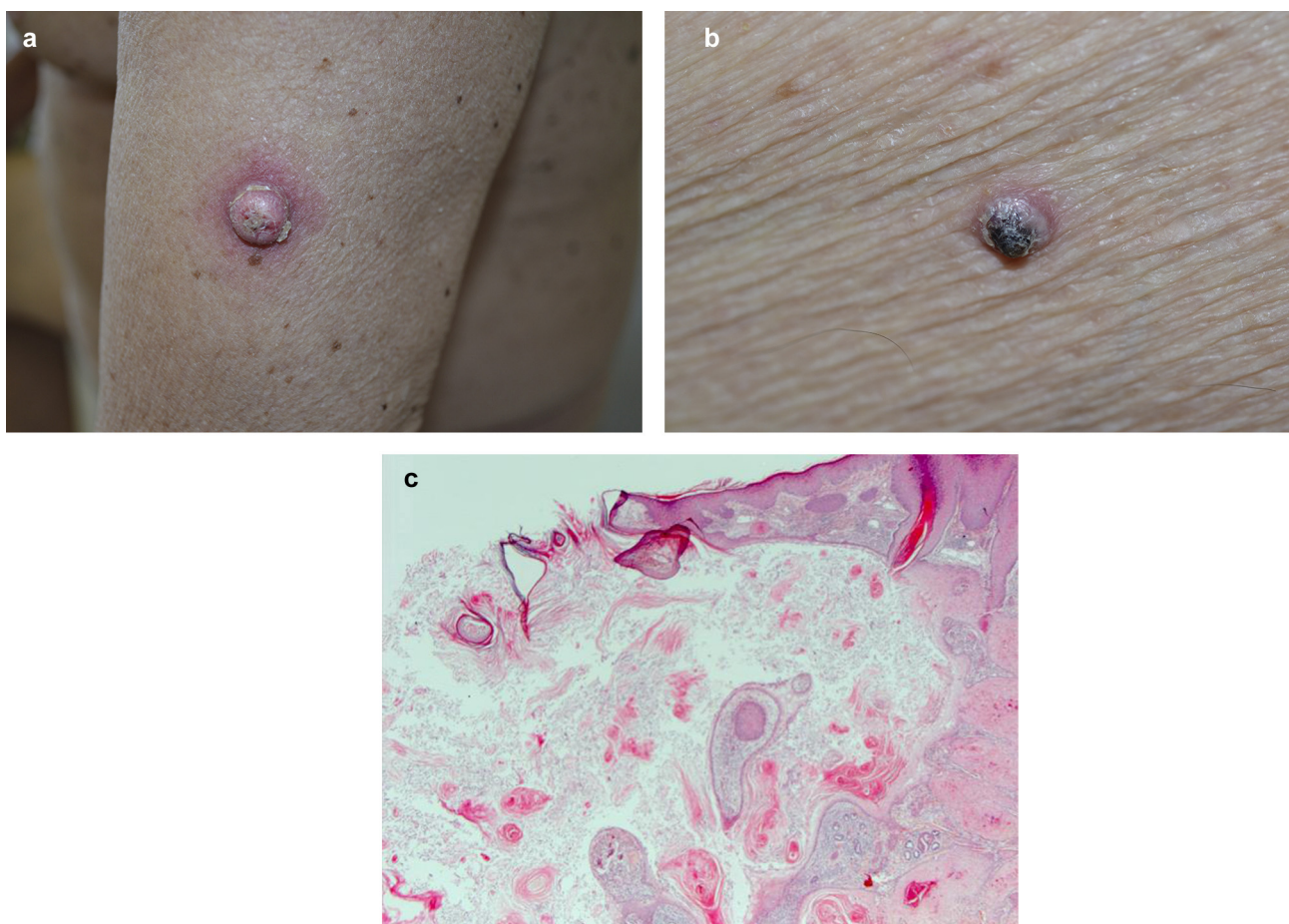


Figure 2. a et b : kératoacanthomes du bras et du tronc ; c : aspect histologique de kératoacanthome avec éperon latéral et cratère central.

complémentaire par photothérapie dynamique ou par rétinoides per os est parfois utile [28,29]. Une réduction de posologie est en pratique rarement nécessaire [7–9,11]. Enfin, la recherche clinique de carcinomes épidermoïdes viscéraux ou muqueux – notamment ORL – doit être systématiquement associée.

De façon plus anecdotique, il a également été constaté chez quelques patients l'apparition de carcinomes basocellulaires lors des phases de développement des deux molécules [6,8,11,18]. Leur imputabilité n'est pas ici strictement établie.

Proliférations épithéliales bénignes

Elles sont également très fréquentes, aussi bien avec le vemurafenib qu'avec le dabrafenib. Elles peuvent correspondre à des kératoses actiniques [11,18,30] – souvent hypertrophiques – ou des kératoses séborrhéiques [9,18] ; mais en pratique il s'agit le plus souvent de papillomes cutanés, d'aspect verruqueux (Fig. 3a–c). Dans les études pivotales, ces papillomes verruqueux ont été individualisés respectivement chez 18 à 29% [6,9] et 15 à 49% [18,27] des patients traités par vemurafenib et dabrafenib. Ils peuvent même concerner 74 à 86% des patients dans des séries plus courtes [17,21]. Une prédominance faciale est parfois constatée [21] mais le tronc est également très

fréquemment concerné. Les papillomes apparaissent volontiers au début de traitement, avec un pic entre six et 12 semaines [18], parfois de façon éruptive. Ils semblent également significativement plus fréquents chez les patients plus âgés [18]. Récemment, Chu et al. et Anforth et al. ont caractérisé ces papillomes induits, proposant le terme de « verrucous (verrucal) keratoses » [18,21]. Cette définition anatomo-clinique correspond en pratique à notre expérience (Fig. 4a et b). Le tableau histologique est celui d'une lésion bénigne bien différenciée, associant une hyperkératose avec acanthose et papillomatose mais sans koilocytose [18,21]. Des atypies cellulaires légères ou modérées peuvent être observées [18], de même que des mutations de RAS (H ou KRAS) [25]. La recherche d'HPV s'est en revanche avérée négative dans la quasi-totalité des cas où elle a été réalisée [18,21].

Anforth et al. considèrent les lésions de type « verrucal keratoses » comme une présentation précoce des carcinomes épidermoïdes induits par ces molécules, les deux représentant les extrémités d'un même spectre, avec continuum de l'un à l'autre [18,25]. L'association significativement élevée de ces lésions entre elles – notamment chez les patients plus âgés –, la mise en évidence histologique d'atypies fréquentes au sein de ces papillomes et à l'inverse d'un aspect verruqueux dans certains de ces carcinomes épidermoïdes (Fig. 1c et d), ainsi que la présence

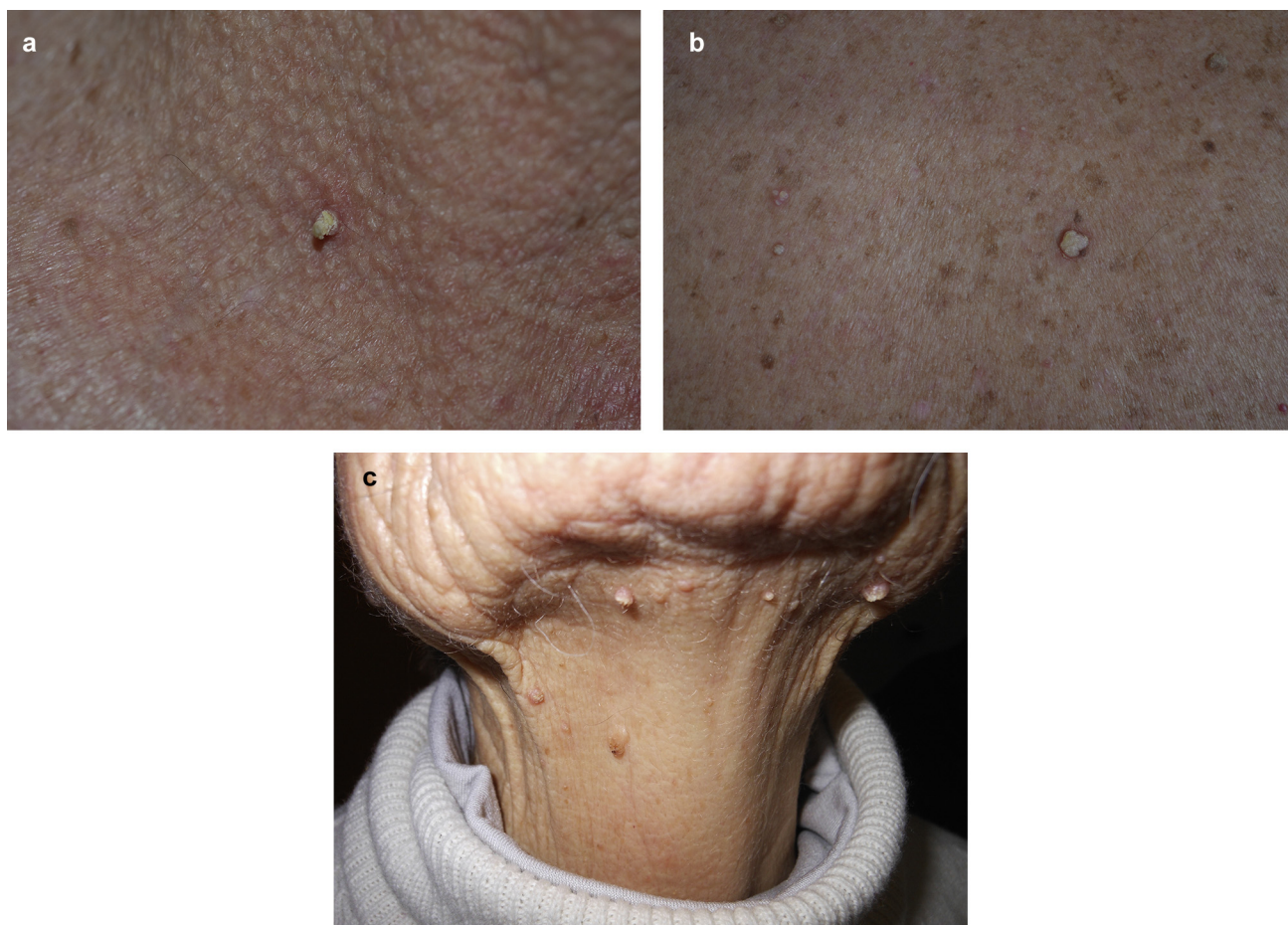


Figure 3. a–c: papillomes verruqueux.

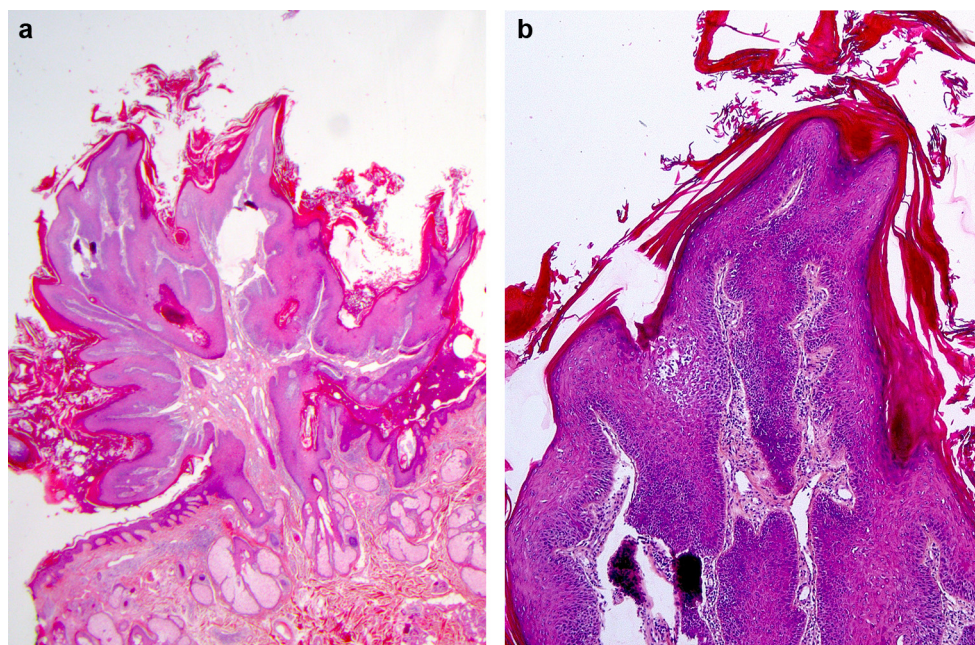


Figure 4. a et b: aspect histologique de papillome verruqueux. Lésion squamoproliférative avec papillomatose, acanthose et hyperkératose (a). Absence de koilocytes et atypies très modérées, avec une couche granuleuse préservée (b).



Figure 5. Aspect de verrue vulgaire digitale.

conjointe de mutations sur RAS, étayant cette hypothèse [11,18]. Cela incite, de fait, à une surveillance rapprochée de ces patients.

L'exérèse de ces papillomes verruqueux n'est pas la règle mais la différenciation clinique entre lésions épithéliales bénignes et malignes peut être difficile et un contrôle histologique est parfois nécessaire. Ils ne nécessitent en général pas de modification du traitement par anti-BRAF. Une cryothérapie est possible [11], notamment sur les lésions les plus symptomatiques [19].

L'association à un inhibiteur de MEK – tramatinib – semble également réduire le développement de ces lésions [11,27]. Là aussi, l'inhibition de MEK en aval pourrait contrebalancer l'activation paradoxale de MAP kinase induite par l'inhibition de BRAF dans les kératinocytes BRAF sauvage [27]. Enfin, le développement – plus rare – de lésions tout à fait compatibles avec de véritables verrues vulgaires paraît également possible [11,18,30]. Nous l'avons notamment constaté au niveau digital (Fig. 5).

Lésions à type de kératose pilaire

Une éruption cutanée a été rapportée chez 36 % à 52 % des cas dans les principales séries de patients traités par vemurafenib [6,9]. Même si elle n'a pas été initialement

caractérisée, il s'agit en fait le plus souvent d'une éruption diffuse hyperkératosique centrée sur les follicules pileux, et reposant volontiers sur un fond érythémateux (Fig. 6a). L'ensemble donne un aspect rugueux à la peau et peut faire évoquer une kératose pilaire sévère et étendue [17,17,31]. Elle apparaît assez rapidement, pendant le premier mois du traitement [17,30]. Elle prédomine sur les faces d'extension des bras ou les faces antérieures des cuisses mais peut concerner l'ensemble du tronc. Le visage est classiquement épargné [19]. Un prurit peut être associé [19,30]. L'intensité reste le plus souvent modérée. Cette éruption est très probablement liée à une hyperkératose de l'ostium folliculaire secondaire aux modifications induites de la prolifération kératinocytaire [10,31]. Un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire a également été individualisé histologiquement [19] (Fig. 6b). Concernant le dabrafenib, cette hyperkératose folliculaire a également été notée chez près de 10 % des patients traités [18].

La survenue d'un exanthème maculo-papuleux semble plus rare avec les inhibiteurs de BRAF [19,32]. Il a été récemment rapporté qu'un traitement antérieur par ipilimumab serait un facteur favorisant son apparition [32]; cette donnée doit être confirmée. Une toxidermie grave de type nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) est exceptionnellement possible [19].

Dermatose acantholytique (lésions à type de maladie de Grover)

Le développement progressif d'une dermatose acantholytique apparaît également possible dans ce contexte. Chu et al. l'ont individualisée chez huit de leurs 14 patients traités par vemurafenib [21]. Cliniquement, il s'agit le plus souvent de papules érythémateuses, parfois kératosiques, plus ou moins prurigineuses et prédominant sur le tronc. Histologiquement, on observe alors une dyskératose associée à des fentes acantholytiques suprabasales, similaires à celles observées lors de la maladie de Darier ou de la maladie de Grover (Fig. 7). Plus exceptionnellement, il a été rapporté une aggravation d'une dermatose acantholytique préexistante (de type Grover) rapidement après introduction d'un traitement par vemurafenib [33].

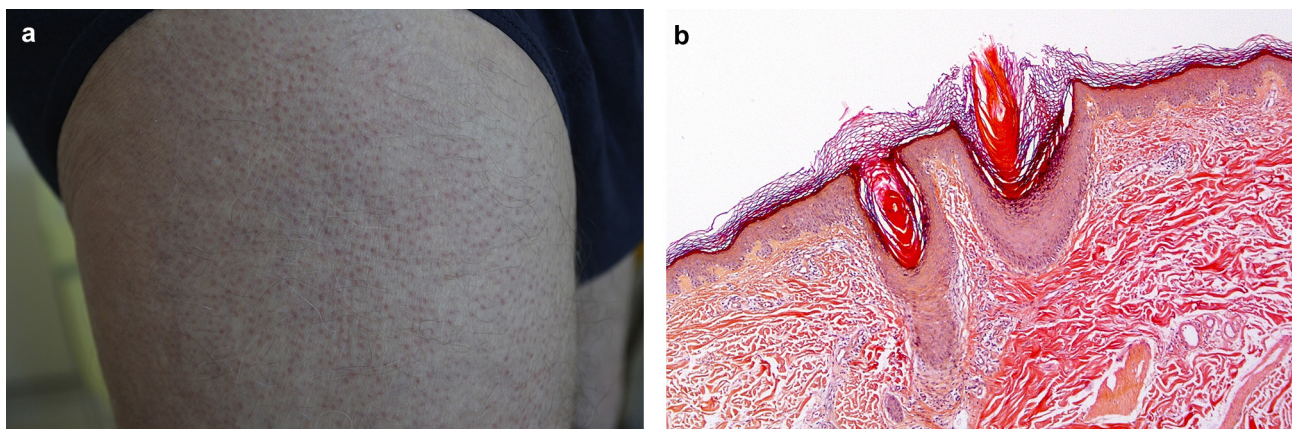


Figure 6. a : érythème folliculaire hyperkératosique (aspect de kératose pilaire); b : orthokératine compacte dans les follicules pileux, associée à un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire discret.

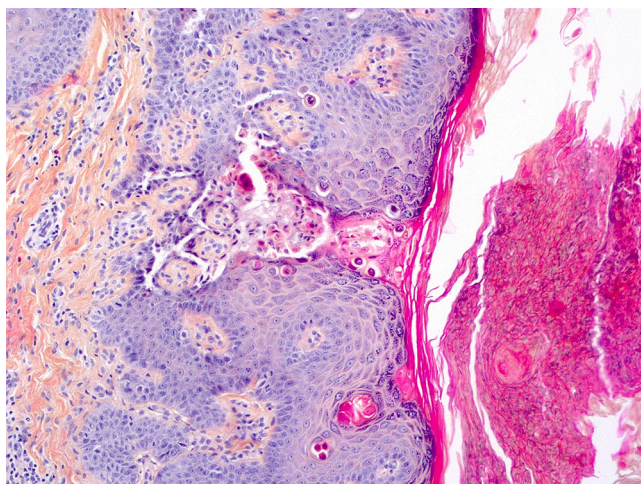


Figure 7. Dyskératose acantholytique focale avec fentes suprabasales et kératinocytes dyskératosiques dans les couches granuleuse et du stratum spinosum.



Figure 8. Hyperkératose induite caractéristique du mamelon.

Cela peut également s'observer avec le dabrafenib, puisque 27 % des patients de la série de Anforth et al. étaient concernés [18].

Lésions kystiques

Il s'agit principalement de microkystes faciaux, de type miliaire [10,11,17–19], mais qui peuvent évoluer vers des formes nodulo-kystiques affichantes [10,30]. Des kystes épidermiques [17], parfois inflammatoires, sont également possibles notamment au niveau du tronc [18].

Hyperkératoses superficielles

Ici, l'atteinte du mamelon est particulièrement caractéristique (Fig. 8) [17]. Les joues, la face antérieure du thorax et le nez peuvent être concernés aussi [10].

Syndrome main-pied (SMP)

Un SMP est individualisé en moyenne dans 7 à 23 % des cas [19] avec le vemurafenib, pouvant même concerner plus d'un patient sur deux dans certaines séries [17]. Il est noté dans 22 % des cas avec le dabrafenib [18], avec un même aspect clinique.

Cliniquement, il prédomine très nettement sur les zones d'appui ou de friction plantaires comme les talons ou les têtes métatarsiennes (Fig. 9a et b), prenant l'aspect caractéristique de lésions bilatérales d'hyperkératose inflammatoire localisée [21,30]. Des signes fonctionnels sont souvent associés (douleurs, brûlures, gêne à la marche) mais l'intensité de ce SMP reste le plus souvent modérée, avec seulement 2 % des patients présentant un grade 3 [5,6,8]. L'atteinte des paumes est plus rare [18].

Globalement, ce SMP diffère notablement de celui observé avec les chimiothérapies – par exemple avec la capécitabine (Xeloda®) ou la doxorubicine pegylée liposomale (Caelyx®) –, qui se présente classiquement comme un érythème douloureux plus diffus des paumes et des plantes [34]. Il se rapproche en revanche beaucoup plus cliniquement du SMP décrit avec les inhibiteurs multicibles



Figure 9. a et b : syndrome main-pied avec hyperkératose inflammatoire localisée sur les zones de pression plantaires.

de tyrosine kinase – que ce soient le sunitinib ou le sorafénib – même s’il est à la fois moins fréquent, moins sévère (moins inflammatoire et bulleux) et concerne moins souvent les mains [13,14,35].

La prise en charge est symptomatique et repose, en fonction du stade, sur l’utilisation de crèmes émoullissantes ou kératolytiques (à base d’urée et d’acide salicylique), de dermocorticoïdes ou de gels réfrigérants. Une prise en charge podologique complémentaire est souvent utile, visant à réduire l’hyperkératose et les facteurs contacts qui favorisent l’inflammation et les douleurs. Ce SMP ne nécessite que rarement une réduction posologique, surtout en comparaison du sunitinib ou du sorafénib [12].

Photosensibilité

Une photosensibilité est notée chez 30 à 52% des patients traités par vemurafenib [11,19] et représente un des principaux effets indésirables de cette molécule [5]. Elle survient le plus souvent assez rapidement après l’exposition [19]. Elle reste en général modérée mais, dans 8 à 12% des cas, elle peut être plus sévère avec érythème douloureux étendu et même décollements bulleux (Fig. 10) [6,9]. Elle peut également se manifester par des sensations récurrentes d’échauffement cutané, notamment au niveau du visage, pouvant mimer cliniquement un flush vasculaire. Il s’agit d’un mécanisme très probablement phototoxique, qui semble être majoritairement déclenché par les UVA [36]. Cela implique qu’elle peut apparaître sans exposition solaire directe, par exemple à l’intérieur d’une maison [19] ou plus fréquemment à l’ombre. Sa survenue est également classique lors de la conduite automobile, à travers le pare-brise, la distribution unilatérale étant ici assez évocatrice (Fig. 11a et b).



Figure 10. Lésions post-bulleuses localisées du pied après photo-exposition.

Les patients doivent bien sûr être informés des mesures préventives adéquates, notamment sur la nécessité d’une photoprotection vestimentaire et par photoprotecteurs à large spectre UVA/UVB, aussi bien en l’absence de soleil, à l’ombre ou en période hivernale [36]. Une réduction de posologie ou un arrêt transitoire sont parfois nécessaires.



Figure 11. a et b : érythème facial unilatéral par photosensibilité (lors de la conduite automobile).



Figure 12. Nævus éruptifs monomorphes de l'abdomen.

La photosensibilité semble moins fréquente et moins sévère avec le dabrafenib [11], avec une incidence documentée de 3% [8].

Nævus éruptifs et mélanomes induits

L'apparition de nævus de façon éruptive, avec un tropisme volontiers acral, est un phénomène classique au cours de nombreux traitements chimiothérapeutiques [37]. Nous l'avons également rapporté avec le sorafenib, inhibiteur pan-RAF [38]. En pratique clinique, cela est également fréquemment constaté avec le vemurafenib, pouvant concerner jusque 10% des patients traités [17]. Anforth et al. l'ont également observé chez 13/41 de leurs patients traités par dabrafenib [18]. Le plus souvent, il s'agit de macules pigmentées de quelques millimètres, de même aspect, bien limitées, apparaissant sur le dos, les cuisses (Fig. 12) ou les régions palmo-plantaires. Ils peuvent aussi prendre un aspect dysplasique [23,39]. Il s'y associe parfois une pigmentation progressivement plus intense des nævus préexistants [21,39].

Il faut surtout noter que la survenue de mélanomes de novo semble également possible avec ces molécules [8,23,40]. Ils surviendraient à partir de cellules mélanocytaires de type BRAF non mutées [23]. Cela justifie bien sûr un suivi dermatologique régulier des patients traités, clinique et si possible dermatoscopique [39].

Panniculites

Dans certaines séries, cet effet secondaire concerne jusqu'à 14% des patients sous vemurafenib [17]. Leur survenue est également possible avec le dabrafenib [18]. La panniculite se présente sous la forme de nodules dermo-hypodermiques inflammatoires douloureux qui prédominent aux membres inférieurs, prenant parfois l'aspect trompeur d'un érythème noueux [19]. Les bras peuvent également être touchés [17,41]. La gêne fonctionnelle peut être importante. Des arthralgies et de la fièvre sont parfois associées [17,19,41]. Histologiquement, on trouve un infiltrat inflammatoire polymorphe dans les lobules, correspondant à un aspect de panniculite. Une atteinte septale est possible [17,41]. Une modification posologique peut être nécessaire, en plus d'une



Figure 13. Alopécie modérée et progressive avec modification de la texture des cheveux.

prise en charge symptomatique par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes [17,19,41].

Autres

Alopécie

Le développement progressif d'une alopécie n'est pas rare avec le vemurafenib et le dabrafenib, rapporté entre 20 et 43% des cas [9,17,18,27]. La chute de cheveux est le plus souvent modérée et parfois associée à une raréfaction des poils corporels [19]. Comme avec le sorafenib [14,42], les cheveux peuvent également changer de texture (Fig. 13), devenant notamment plus frisés [18] et plus fins [17].

Radiothérapie et inhibiteurs de BRAF

Une accentuation des lésions de radiodermite aiguë est classiquement constatée lors de l'association vemurafenib et radiothérapie (Fig. 14) (« radiation enhancement »). Un véritable phénomène de « radiation recall » paraît également possible [43].

Prurit et xérose

Enfin, un prurit – isolé ou non – est fréquemment rapporté par les patients, entre 22 et 29% des cas avec le vemurafenib



Figure 14. Réaction sévère de radiodermite sous vemurafenib.

[9,19]. L'apparition progressive d'une xérose est également classique [9,17,19].

Rôle du dermatologue

La toxicité cutanée induite par les inhibiteurs BRAF étant à la fois très fréquente, précoce, variée et volontiers spécifique, le dermatologue doit occuper une place privilégiée auprès des patients traités. Il est donc important qu'il soit bien informé de cette toxicité puisqu'un suivi dermatologique régulier des patients apparaît tout à fait nécessaire, du fait d'effets indésirables cutanés potentiellement graves (mélanomes induits, carcinomes épidermoïdes) ou ayant un impact fonctionnel important (photosensibilité, SMP). La prise en charge dermatologique doit débuter dès le début du traitement, comme cela est précisé dans le résumé caractéristique produit (RCP) du vemurafenib (Zelboraf®). Cette consultation initiale doit comprendre un examen dermatologique complet, à la recherche notamment de carcinomes épidermoïdes préexistants (ou de facteurs de risque) et d'hyperkératoses ou de facteurs contact plantaires ; une cartographie des nævus doit aussi être établie afin d'en assurer un suivi prospectif. Une éducation thérapeutique du patient devra être associée, incluant par exemple les mesures de photoprotection large UVA/UVB, les soins podologiques nécessaires ou les signes précurseurs à savoir reconnaître (modification de nævus, apparition de novo de lésions cutanées...). Le patient devra être systématiquement revu par le dermatologue pendant le traitement, idéalement de façon mensuelle et théoriquement jusque six mois après l'arrêt. Cette prise en charge dermatologique adaptée permet le plus souvent de maintenir le traitement malgré sa toxicité cutanée [11].

Le dermatologue doit également avoir un rôle prospectif afin d'encore mieux caractériser ces effets indésirables cutanés – aussi bien leur sémiologie que leur incidence –, car ils ont jusqu'ici principalement été rapportés par des investigateurs non dermatologues lors des phases de développement clinique. La description attentive de ces symptômes doit enfin permettre de mieux individualiser le rôle joué par la voie de signalisation intracellulaire MAP kinase dans les mécanismes régissant l'homéostasie cutanée.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745–51.
- [2] Vaillancourt RR, Gardner AM, Johnson GL. BRAF-dependent regulation of the MEK-1/mitogen-activated protein kinase pathway in PC12 cells and regulation by cyclic AMP. *Mol Cell Biol* 1994;14:6522–30.
- [3] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54.
- [4] Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150–7.
- [5] 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;363:809–19.
- [6] Sosman JA, Kim KB, Schuster L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707–14.
- [7] Falschook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkénau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893–901.
- [8] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
- [9] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–15.
- [10] Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry RM, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1375–9.
- [11] Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, Lawrence DP, Flaherty KT, Kimball AB. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Ann Oncol* 2013;24:530–7 [Epub ahead of print].
- [12] Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol* 2012;39:227–40.
- [13] Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Dermatologic side effects induced by new angiogenesis inhibitors. *Bull Cancer* 2011;98:1221–9.
- [14] Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2008;144:886–92.
- [15] Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, Rauen KA. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. *Br J Dermatol* 2011;164:521–9.
- [16] Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *Br J Dermatol* 2012;166:601–7.
- [17] Boussemart L, Mateus C, Kamsu-Kan N, Thomas M, Tomasic G, Wechsler J, et al. Cutaneous side effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a prospective study of 42 patients. In: Melanoma Conference, EORTC. 2012.
- [18] Anforth R, Blumetti TC, Kéfford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kosarsad S, et al. Manifestations of Dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2012;167:1153–60.
- [19] 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. *Br J Dermatol* 2012;167:987–94.
- [20] Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Suckér A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:316–21.
- [21] Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, Amaravadi RK, Fecher LA, Brose MS, et al. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1265–72.

- [22] Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366:207–15.
- [23] 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* 2012;30:2375–83.
- [24] Arnault JP, Mateus C, Escudier B, Tomasic G, Wechsler J, Hollville E, et al. Skin tumors induced by sorafenib; paradoxical RAS-RAF pathway activation and oncogenic mutations of HRAS, TP53 and TGFBR1. *Clin Cancer Res* 2012;18:263–72.
- [25] Anforth R, Tembe V, Blumetti TC, Fernandez-Peñas P. Mutational analysis of cutaneous squamous cell carcinomas and verrucal keratosis in patients taking braf inhibitors. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:569–72.
- [26] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med* 2012;367:107–14.
- [27] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kéfford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
- [28] Anforth R, Blumetti TC, Mohd Affandi A, Fernandez-Peñas P. Systemic retinoid therapy for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer in a patient treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2012;30:e165–7.
- [29] Alloo A, Garibyan L, Leboeuf N, Lin G, Werchniak A, Hodi FS, et al. Photodynamic therapy for multiple eruptive keratoacanthomas associated with vemurafenib treatment for metastatic melanoma. *Arch Dermatol* 2012;148:363–6.
- [30] Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch Dermatol* 2012;148:628–33.
- [31] Wang CM, Fleming KF, Hsu S. A case of vemurafenib-induced keratosis pilaris-like eruption. *Dermatol Online J* 2012;18:7.
- [32] Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med* 2012;366:866–8.
- [33] Gupta M, Huang V, Linette G, Cornelius L. Unusual complication of vemurafenib treatment of metastatic melanoma: exacerbation of acantholytic dyskeratosis complicated by kaposi varicelliform eruption. *Arch Dermatol* 2012;148:966–8.
- [34] Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:159–69.
- [35] Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guittart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot syndrome skin reaction associated with the multi-targeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001–11.
- [36] Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Eng J Med* 2012;366:480–1.
- [37] Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Troubles pigmentaires induits pas les agents anticancéreux. Première partie : chimiothérapies. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:183–96.
- [38] Kong HH, Sibaud V, Chanco Turner ML, Fojo T, Hornyak TJ, Chevreaux C. Sorafenib-induced eruptive melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008;144:820–2.
- [39] Haenssle HA, Kraus SL, Brehmer F, Kretschmer L, Völker B, Asper H, et al. Dynamic changes in nevi of a patient with melanoma treated with vemurafenib: importance of sequential dermoscopy. *Arch Dermatol* 2012;20:1–3.
- [40] Dalle S, Poulalhon N, Thomas L. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;13:1448–9.
- [41] Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, Domkes S, Becker A, Schadendorf D. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management. *Arch Dermatol* 2012;148:357–61.
- [42] Sibaud V, Chevreaux C. Dermatologic manifestations of angiogenesis inhibitors. In: Sibaud V, Robert C, editors. *Cutaneous side effects induced by targeted anticancer therapies: a new dermatology*. Toulouse: Privat; 2010. p. 41–59.
- [43] Boussemaud L, Boivin C, Claveau J, Tao YG, Tomasic G, Routier E, et al. Vemurafenib and radiosensitization. *Arch Dermatol* 2013, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4200> [In press].