

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPECIALITE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE

par

Marie PIROTH

Née le 8 avril 1994

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2022

**Hypodermes sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK
dans le mélanome de stade avancé :
description, prise en charge et étude de la réponse
thérapeutique associée**

Présidente du Jury et Directrice de thèse :

Madame le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY

DIRECTRICE DE THESE ET PRESIDENTE DU JURY :

Madame le Professeur Brigitte DRENO (PU-PH en Dermatologie et Vénérologie)

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Brigitte DRENO (PU-PH en Dermatologie et Vénérologie)

Madame le Professeur Lise BOUSSEMART (PU-PH en Dermatologie et Vénérologie)

Madame le Docteur Hélène SENELLART (PH en Oncologie Médicale)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Mme le Professeur Dréno, je vous remercie de me faire l'honneur d'être présidente de ce jury et d'avoir encadré ce travail. En tant que tutrice de mon internat, je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez appris et pour tous les projets que vous m'avez aidée à réaliser, notamment le Master 2 de sciences dans votre laboratoire et la FST de cancérologie médicale adulte.

A Mme le Professeur Boussemart, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Partager ma fin d'internat avec toi est un réel plaisir. Je te remercie pour ton encadrement, ton enseignement, ton écoute, ta bienveillance et tes précieux conseils. Tu es un modèle à suivre et j'espère avoir la chance de pouvoir continuer à travailler à tes côtés par la suite.

A Mme le Docteur Hélène Senellart, je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Travailler à vos côtés à l'ICO a été un réel enrichissement, sur le plan médical mais également sur le plan humain. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre enseignement lors de ce stage que j'ai particulièrement apprécié.

Aux personnes ayant contribué à cette thèse

A Thomas Goronflot, je vous remercie d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce projet et de m'y avoir accompagnée jusqu'au bout. Merci pour votre expertise et votre apprentissage.

A Mesdames Alexandra Poinas et Emilie Varey, un immense merci car sans vous, cette thèse n'aurait peut-être jamais vu le jour... Je vous remercie pour votre soutien, votre confiance et votre aide concernant ce projet. J'espère que nous en aurons d'autres en commun par la suite.

A Amir Khammari, pour son soutien et son aide, dans mes travaux médicaux comme scientifiques.

Au Professeur Quéreux, je vous remercie pour votre encadrement tout au long de cet internat, pour votre confiance, votre disponibilité pour chacun de mes projets, votre aide et vos précieux conseils.

Aux personnes rencontrées tout au long de ma formation

A l'ensemble du service d'onco-dermatologie du CHU, médecins, infirmières, aide-soignant(e)s, agents de service hospitaliers, secrétaires, équipe de recherche clinique. Remerciements particuliers à tous les médecins du service qui m'ont accompagnée tout au long de ma formation, à commencer par Barbara et Cécile à la sortie de l'ECN, mais également Marine, Sébastien, Gaëlle, Lise, Hélène, Charlotte, Diane, Sarah, Ibtissam, Claire, Sylvie, Louise, Justine, Lucie, Mélanie et Fanny.

A toute l'équipe médicale du service d'oncologie médicale de l'ICO et du service de radiothérapie du CHD, pour votre accueil et votre bienveillance. Ces stages à vos côtés n'ont fait que renforcer mon attrait pour l'oncologie et m'ont motivée à poursuivre dans cette voie.

A l'ensemble de l'équipe du service de dermatologie de l'hôpital du Mans, je vous remercie du fond du cœur pour votre considération, votre encadrement et votre bienveillance, pour m'avoir appris à prendre confiance et à aimer encore plus ma spécialité. Merci à l'équipe d'assistants, Camille, Romain, Mathilde, et bien sûr Estelle pour m'avoir soutenue dans une période qui n'a pas été simple pour moi. Remerciements particuliers au Dr Maillard pour avoir renforcé également mon attrait pour la pratique de l'hypnose au quotidien en dermatologie.

A ma première équipe d'internes de Saint Nazaire, Alice, Benjamin, Coline et Zélie, pour m'avoir aidée à faire mes premiers pas dans le monde de l'internat et bien sûr pour cette bonne ambiance qui, je l'espère, perdurera avec les années !

A l'ensemble de mes co-internes rencontrés au cours de ces nombreux stages, certains devenus chefs dans l'intervalle. Remerciements tout particuliers à mes co-internes de dermatologie, Diane, Charlotte, Anouk, Cécile, Perrine, Sarah, Charlotte, Eve, Camille S, Camille B, Fanny, Romain, Clément, Noémie, Marie-Emeline, Laurie, Edgar-Pierre, Marie D, Julia, Alizée, Lucille, Marie V, ainsi que Mathilde, Marie H, Marianne et Alicia pour l'équipe angevine. A Clara pour nos 6 mois passés ensemble et aux équipes d'oncologie et de médecine interne. Travailler à vos côtés tout au long de ces années fut un réel plaisir !

A cette année de Master 2 BBRT

Aux encadrants de mon stage, les Pr Dréno et Corvec, au Dr Khammari et à Marie-Ange, pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche, pour votre bienveillance et pour le temps que vous m'avez consacré pendant toute cette année. J'espère travailler sur de nouveaux projets avec vous à l'avenir.

A mes chers collègues de labo, Raphael, Rania, Fanny, Corinne, Aurélie et Anaïs, pour votre aide si précieuse, votre accompagnement et bien sûr pour la bonne ambiance du laboratoire.

A Louise, pour le temps que tu m'as consacré, pour tes explications, pour ton esprit d'entraide et ton soutien dans les moments difficiles.

Aux équipes en or du service de bactériologie et d'hygiène du CHU de Nantes pour leur accueil, leur aide, leur soutien, leur bienveillance.

A l'équipe de Babster 2, parce que vous avez été l'emblème de cette année, et que, sans vous, ce M2 n'aurait pas été le même. Votre bonne humeur et les fous rires associés m'ont aidée à conserver ma motivation tout au long de cette année.

A mes ami(e)s

A Jeanne, pour nos heures passées ensemble sur les tables des BU dijonnaises, pour être arrivées au bout de cet externat ensemble et pour ce stage inoubliable au Pérou.

A Claire et Julie, merci pour votre écoute, votre compréhension et votre soutien, notamment lors de nos petits restaurants du soir qu'il conviendrait de poursuivre à l'avenir.

A Pauline et Lucile, mes chères colocataires de la rue Bellamy.

A Camille, merci pour avoir autant pris soin de moi, du début à la fin de mon internat, en tant que co-interne, puis en tant que cheffe.

Aux Zoulettes, ma team nantaise, Morgane, Marie, Cécilia, Cécile, Lily mais aussi Guillaume, Andoni, Driss et Hugo, merci pour tous ces bons moments passés ensemble qui, je l'espère, seront encore très nombreux.

A Mario, pour avoir toujours été là et disponible pour me soutenir, et ce depuis le collège et quelle que soit la distance nous séparant.

A Driss, merci d'être cet ami si incroyable sur qui on peut toujours compter.

A Cécile, ma coloc de toujours, merci d'avoir partagé avec moi tous ces moments et délires depuis le début de l'internat. J'espère que l'avenir nous réserve encore de beaux moments ensemble.

A Agathe et Maureen, merci pour votre soutien constant et pour votre amitié qui me sont si précieux.

A Romain, que te dire à part te remercier pour tout... Je crois que je ne pouvais pas rêver plus belle promotion en arrivant à Nantes. Merci pour ton aide précieuse et constante, pour ton soutien indéfectible, dans la vie personnelle et professionnelle, que tu sois à Paris, au Mans ou à Nantes. Je m'estime chanceuse de t'avoir pour ami, et j'espère que notre relation « pathologique », comme nous l'appelons, s'épanouira encore de nombreuses années.

A Mathilde et Meghan, parce que des amies comme vous se comptent sur les doigts d'une main. Merci à vous d'être toujours là, dans les bons comme les mauvais moments, dans les galères de tous les jours comme dans les mémoires de sciences, de DU ou encore pour la thèse... Merci d'être ces piliers sur lesquels je peux me reposer à tout moment. Sans vous cet internat n'aurait pas été le même.

A ma famille, parce que vous êtes ma force quotidienne

Aux grands-parents, aux tatas et aux tontons, aux cousins, pour leur soutien et leur affection, pour m'avoir accompagnée depuis le début de mes études (et même bien avant !) et pour être toujours là à mes côtés aujourd'hui.

A mes chers frères et sœurs, Tom, Juju et Titi, pour m'avoir supportée quotidiennement durant toutes ces « longues » années, et après plus de 10 ans d'études il y en a eu des moments de crises ! Merci d'avoir tenu le coup ! A Titi pour nos week-ends de travail.

A Papa et Maman. Merci pour tout car aujourd'hui, je n'en serais pas là sans vous.

LISTE D'ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anti-BRAF ou **BRAFi** : inhibiteur de BRAF

Anti-MEK ou **MEKi** : inhibiteur de MEK

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BRAF : murine sarcoma viral (v-raf) oncogene homolog B1

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

DRESS syndrome : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Signs (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

DUSP (DUal Specificity Phosphatase)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EMA European Medical Agency (Agence Européenne du Médicament)

FDA : Food Drug Administration

GrB2 : Growth factor receptor-bound protein 2

GTP : Guanosine triphosphate

LDH : Lactate déshydrogénases

MAPK: Mitogen-activated protein kinases

MEK : MAP kinase kinase

PD1 : programmed cell death 1

PDL1 : Programmed cell death 1 ligand 1

PFS : Survie sans progression (Progression Free Survival)

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

SOS : Son of Sevenless (protéine)

SUV : Standardized Uptake Value (valeur de fixation normalisée)

UV : Ultra-violets

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Du document de Thèse

• *Liste des Figures*

Figure 1. Structure de la peau et de l'hypoderme	10
Figure 2. Exemples de présentations cliniques de différents cas d'hypodermes sous thérapie ciblée	12
Figure 3. Histologie d'une hypoderme septale	13
Figure 4. Classification des hypodermes selon la localisation de l'inflammation – liste de causes non exhaustive (inspirée du Saurat, 2017)	14
Figure 5. Illustration de la voie des MAP kinases.....	17
Figure 6. Hypoderme et métastases sous cutanées de mélanome: une clinique parfois trompeuse	46
Figure 7. Evolution et délai de régression de l'hypoderme en fonction de la poursuite ou la suspension de la thérapie ciblée dans la littérature de langue anglaise	50
Figure 8. Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypoderme survenant sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans le cadre d'un mélanome métastatique.....	51

• *Liste des Tableaux*

Tableau 1. Prévalence des hypodermes sous thérapie ciblée dans la littérature de langue anglaise.....	43
Tableau 2. Infiltrat cellulaire selon la localisation de l'hypoderme dans la littérature.....	45
Tableau 3. Type histologique de l'hypoderme et infiltrat cellulaire en fonction du délai de biopsie	45
Tableau 4. Présentations cliniques, TEP-FDG et aspects échographiques des panniculites induites par la thérapie ciblée ou l'immunothérapie versus les métastases sous cutanées du mélanome dans la littérature (inspiré de l'article de Bartlett et al., 2021)	49

De l'article

- **Liste des Figures**

Figure 1. Study Flowchart.....	40
Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates of Progression free survival (A) and Overall survival (B).....	41
Figure 3. Flowchart diagram of included papers and their distribution by year of publication.	42

- **Liste des Tableaux**

Table 1. Baseline patient and disease characteristics between groups after matching.....	37
Table 2 Characteristics of the 111 cases of panniculitis on targeted therapy from the English literature review.....	38
Table 3 - Supplementary Appendix 1. Characteristics of the 12 patients who presented with panniculitis while on targeted therapy as a first-line-treatment for metastatic melanoma.....	39

TABLE DES MATIERES

COMPOSITION DU JURY	1
REMERCIEMENTS.....	2
LISTE D'ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	6
 I. LES HYPODERMITES	 10
1. L'hypoderme	10
2. Définition, clinique, classification et bilan des hypodermes	11
<i>Terminologie</i>	<i>11</i>
<i>Présentation clinique.....</i>	<i>11</i>
<i>Histologie et classification</i>	<i>12</i>
<i>Bilan diagnostique.....</i>	<i>15</i>
3. Prise en charge d'une hypoderme	16
 II. LA THERAPIE CIBLEE PAR INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK DANS LE MELANOME	 17
1. La voie des MAP kinases dans le mélanome	17
2. La thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans la prise en charge du mélanome	19
<i>Les inhibiteurs de BRAF</i>	<i>19</i>
<i>Les inhibiteurs de MEK et leur association aux inhibiteurs de BRAF</i>	<i>20</i>
3. Les effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF et MEK.....	23
 III. OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE –Etude des hypodermes sous thérapie ciblée	 25
 IV. ARTICLE.....	 26
Panniculitis on targeted therapy in patients with advanced melanoma: no predictive role on clinical response.....	26
ABBREVIATIONS.....	27
KEY POINTS.....	27
ABSTRACT	28
INTRODUCTION.....	29
MATERIAL AND METHODS	30
RESULTS.....	31
DISCUSSION	33
CONCLUSION	36

TABLES.....	37
FIGURES	40
V. DONNEES COMPLEMENTAIRES A L'ARTICLE.....	43
1. Prévalence des hypodermes sous thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK chez des patients suivis pour un mélanome avancé dans la littérature de langue anglaise.....	43
2. Données complémentaires concernant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques	44
3. Données complémentaires concernant la biopsie cutanée des hypodermes sous thérapie ciblée.....	44
4. Hypodermes sous thérapie ciblée et fixation au TEP scanner	47
5. Informations complémentaires sur l'évolution des hypodermes en fonction de la conduite tenue	47
6. Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypoderme survenant sous inhibiteur de BRAF et de MEK dans le cadre du mélanome au stade avancé	51
VI. CONCLUSION.....	52
VII. REFERENCES	53
VIII. ANNEXE – Article publié : Hypoderme sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK : revue de la littérature à partir d'une nouvelle observation.....	62

I. LES HYPODERMITES

1. L'hypoderme

Le tissu adipeux représente 10 à 20% du poids corporel d'une personne de corpulence normale. On distingue ainsi 3 principaux types de tissus adipeux (1,2) :

- le tissu adipeux brun (essentiellement fœtal),
- le tissu adipeux blanc viscéral,
- et le tissu blanc sous-cutané appelé **hypoderme**, dont l'épaisseur varie selon la localisation anatomique, le sexe et la corpulence du sujet.

A l'échelle de la peau, l'hypoderme se situe sous l'épiderme et le derme. Il est constitué de cellules graisseuses, appelées adipocytes, groupées en lobules, séparés les uns des autres par des septums, travées fibro-conjonctives contenant également des vaisseaux et des nerfs – **Figure 1.** Ces trois éléments (lobules, septums, vaisseaux) aident à la classification des différents types d'hypodermes (*chapitre I.2.*) (3).

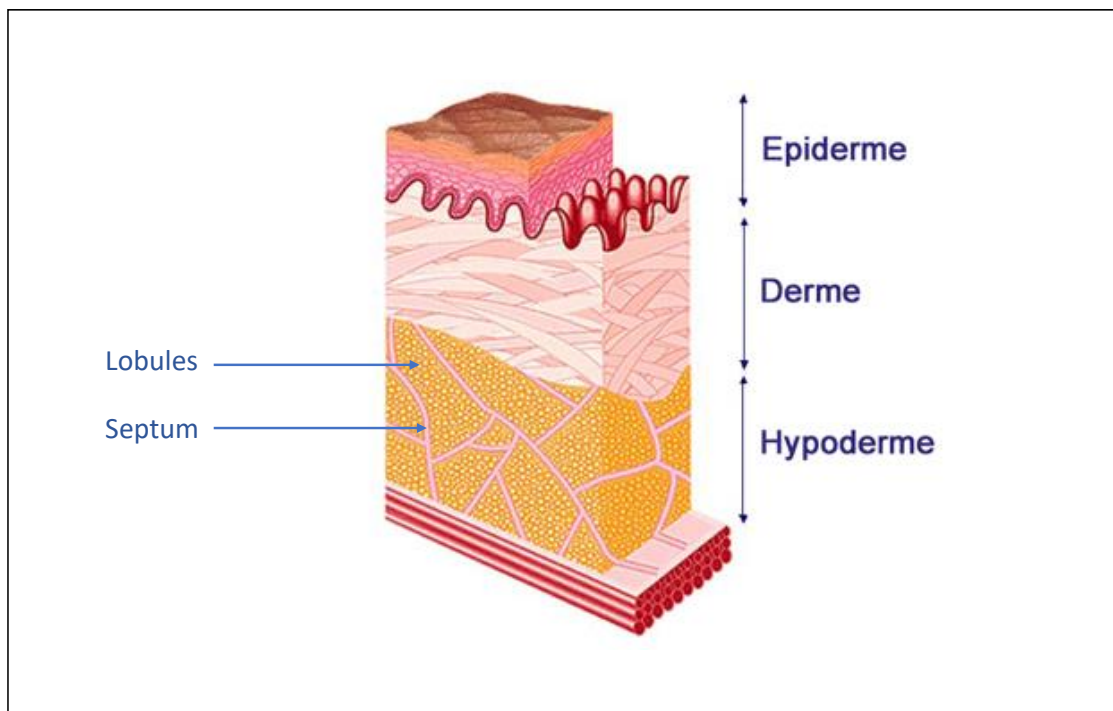


Figure 1. Structure de la peau et de l'hypoderme

Image issue du site internet Research gate et secondairement modifiée (4).

Les fonctions de l'hypoderme sont multiples. Il possède un rôle dans le stockage et la libération des acides gras, constituant ainsi une véritable réserve énergétique de l'organisme. Le tissu adipeux est par ailleurs reconnu comme un véritable organe endocrine, les adipocytes étant capables de sécréter de nombreuses molécules bioactives ayant des effets paracrines et endocrines sur les organes cibles (adipokines notamment, enzymes, peptides antimicrobiens et anti-inflammatoires...). De par sa localisation, l'hypoderme est également impliqué dans le modelage corporel, la protection contre les chocs et la thermorégulation (1,2).

2. Définition, clinique, classification et bilan des hypodermites

Terminologie

Les **hypodermites** sont des inflammations sous-cutanées du tissu adipeux (3). Elles regroupent un groupe hétérogène de pathologies (5). En langue française, les **panniculites** représentent un sous-type d'hypodermites (dites lobulaires, cf. « *Histologie et classification* »). En langue anglaise, cette distinction n'est pas réalisée et hypodermites et panniculites sont regroupées sous le même terme de « **panniculitis** ». Ainsi, pour ce travail, nous utiliserons sur la partie rédigée en français le terme « d'hypodermite » pour désigner ces inflammations du tissu sous-cutané. Pour l'article, quant à lui rédigé en langue anglaise, nous emploierons le terme de « panniculitis ».

Présentation clinique

Cliniquement, l'hypodermite se manifeste généralement sous la forme de nodules ou plaques sous-cutanées (dermo-hypodermiques) inflammatoires, parfois douloureuses (1–3). Selon l'origine de l'hypodermite, ces lésions peuvent être isolées ou associées à d'autres symptômes de pathologies systémiques. La forme clinique classique de l'hypodermite est représentée par l'érythème noueux (correspondant histologiquement à une hypodermite septale), constitué de nodules dermo-hypodermiques sensibles, généralement bilatéraux et de disposition asymétrique sur les membres (jambes principalement), évoluant selon les couleurs de la biligénie, et guérissant toujours sans séquelles en 10-15 jours (1–3). Les hypodermites lobulaires, quant à elles, siègent le plus souvent dans les zones où l'hypoderme est le plus épais, n'évoluent pas selon la biligénie, et laissent parfois une cicatrice déprimée en cupule. Elles peuvent également se fistuliser ou s'ulcérer (3).

La **Figure 2** illustre différents exemples de présentations cliniques d'hypodermites développées sous thérapie ciblée chez des patients suivis pour un mélanome métastatique (cohorte de patients de l'article du II.)



Figure 2. Exemples de présentations cliniques de différents cas d'hypodermites sous thérapie ciblée

Les photographies A, D et F correspondent à des hypodermites lobulaires, la photographie E est une hypodermite septale. Le sous-type histologique n'était pas disponible pour les photographies B et C.

Histologie et classification

La physiopathologie exacte des hypodermites est encore mal comprise. Il semble intéressant de noter que les corrélations anatomocliniques sont difficiles, car les pièces histologiques, souvent de taille limitée, illustrent seulement un moment donné d'un processus inflammatoire dynamique et évolutif (1,3).

La classification histologique, comme souligné plus haut, s'intéresse à :

- La topographie de l'inflammation (septum ou lobule)
- L'existence ou non d'une atteinte vasculaire associée (vascularite)
- La nature de l'infiltrat inflammatoire : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, avec ou sans granulome(s).

La **Figure 3** illustre un exemple de biopsie cutanée d'un nodule d'hypodermite dont l'analyse histologique retrouve une hypodermite septale.

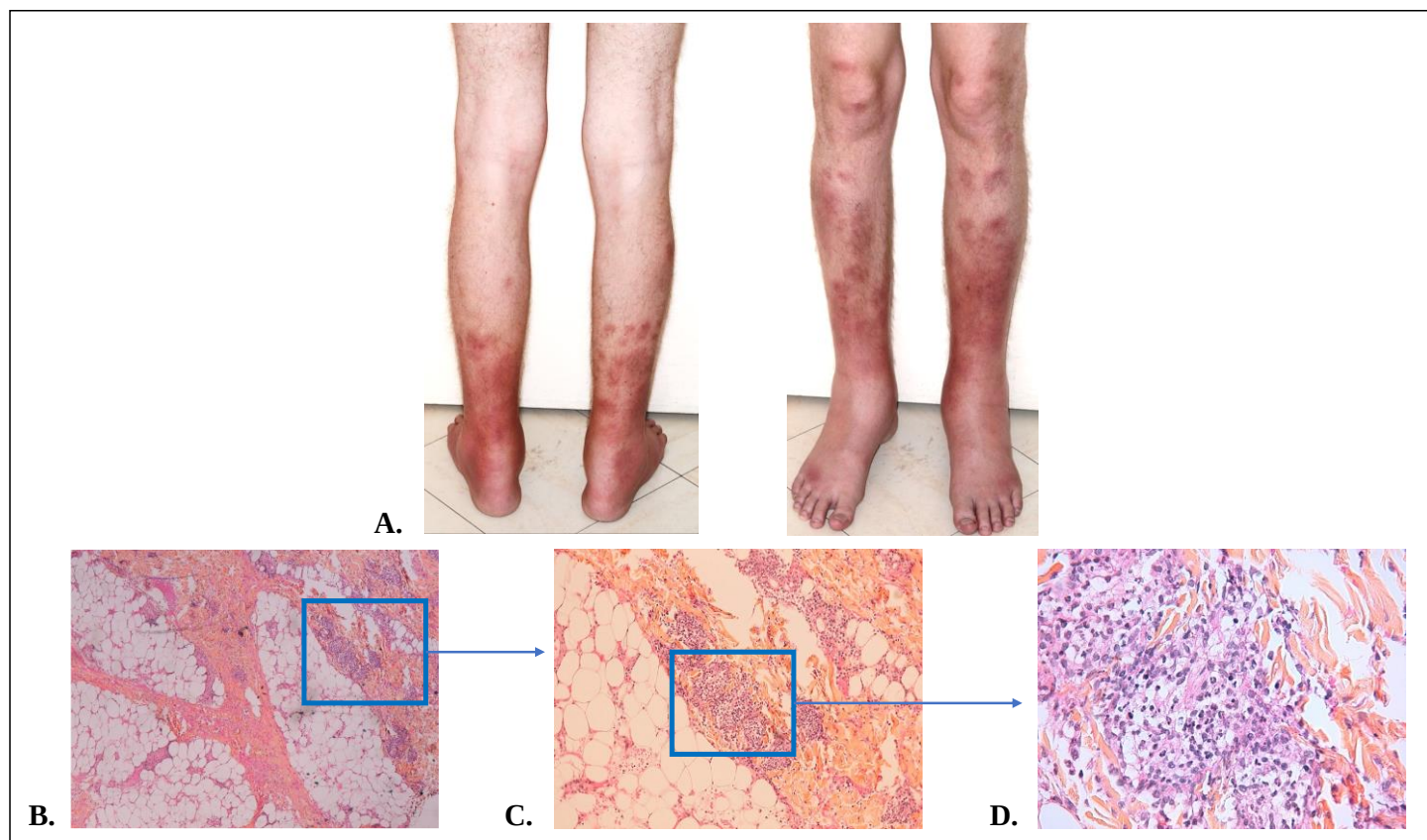


Figure 3. Histologie d'une hypodermite septale

Caractéristiques cliniques (A) : Noueures bilatérales et symétriques des membres inférieurs. Biopsie cutanée de jambe gauche d'un nodule d'hypodermite avec coloration HES : aspect d'hypodermite septale sans atteinte lobulaire, avec élargissement des septums, sans vascularite (B, $\times 4$), infiltrat inflammatoire au sein d'un septum, constitué de polynucléaires neutrophiles, quelques histiocytes et lymphocytes (C, $\times 10$ et D $\times 40$).

En s'inspirant de la terminologie proposée par le Saurat (1), la **Figure 4** représente une classification des hypodermites, selon une liste de causes non exhaustive. D'autres classifications, plus précises, ont pu être rapportées (6). Une origine médicamenteuse peut également être impliquée quel que soit le type histologique de l'hypodermite. Les hypodermites d'origine médicamenteuse restent peu connues, l'histologie n'étant pas toujours rapportée dans les articles. L'érythème noueux apparait comme l'hypodermite médicamenteuse la plus fréquemment rapportée. Les hypodermites lobulaires ou mixtes sont également décrites mais plus rares (1,7,8)

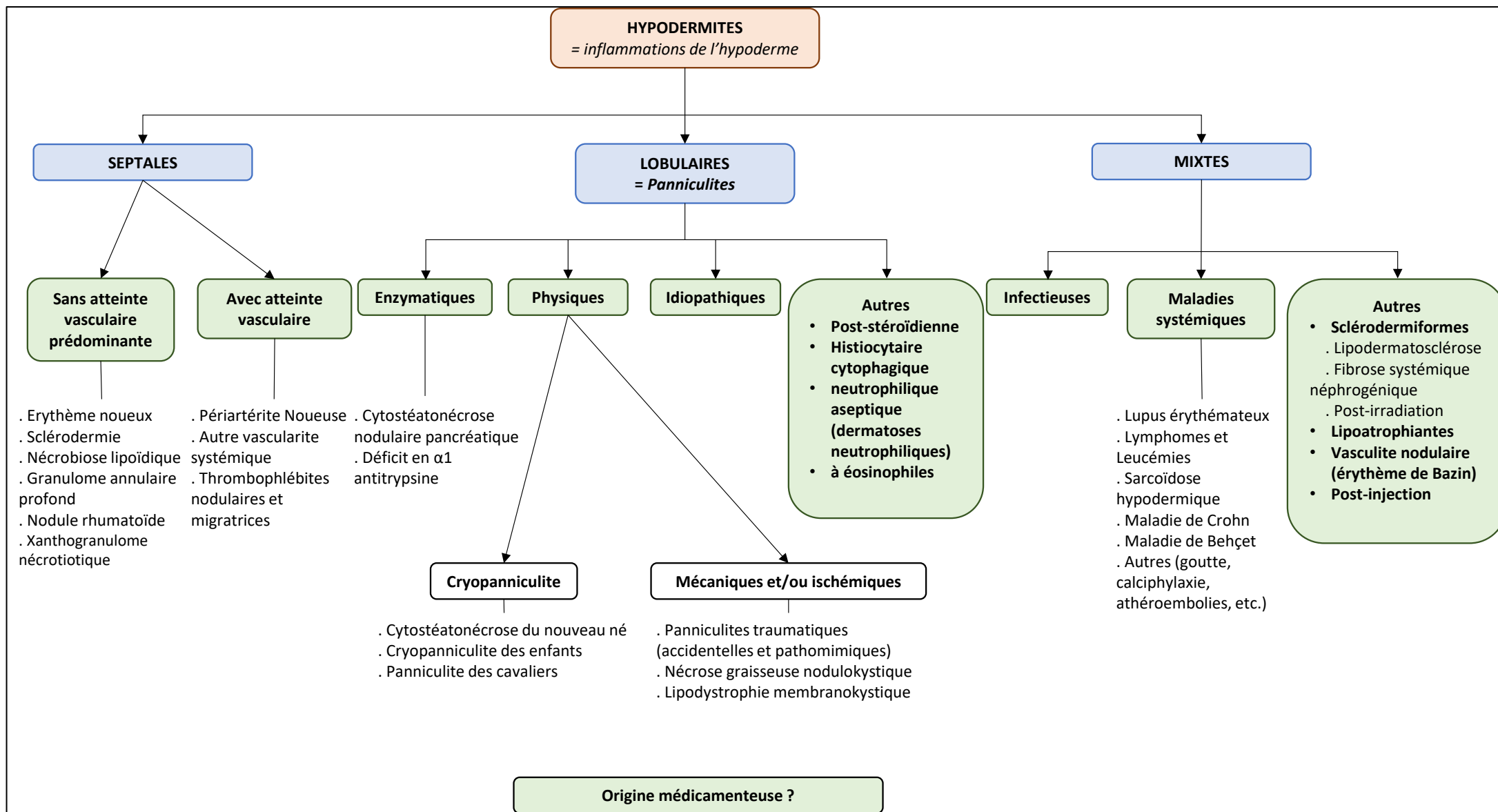


Figure 4. Classification des hypodermes selon la localisation de l'inflammation – liste de causes non exhaustive (inspirée du Saurat, 2017)

Les hypodermes peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital, selon l'étiologie associée, notamment certaines hypodermes infectieuses, la panniculite histiocytaire cytophagique (qui est l'expression dermatologique spécifique du syndrome d'activation macrophagique) ou encore les cytotéatonecroses de cause pancréatique (3).

Bilan diagnostique

La réalisation d'un bilan diagnostique est indispensable devant toute hypoderme à la recherche d'une maladie systémique sous-jacente. Il doit être orienté par la clinique, le contexte, et la suspicion diagnostique. Il repose sur :

- L'anamnèse et l'examen clinique, notamment à la recherche d'arguments pour une maladie systémique. L'analyse de la disposition des lésions d'hypoderme peut également être un indicateur, comme une disposition linéaire (suivant un trajet vasculaire) dans les hypodermes vasculaires, une atteinte des zones exposées au froid dans les cryopanniculites ou encore une atteinte douloureuse des extrémités dans la cytotéatonecrose pancréatique (3).
- La biopsie cutanée est rapportée comme indispensable devant toute hypoderme, en dehors de l'érythème noueux dans sa forme typique. Elle doit être profonde et large (jusqu'à l'hypoderme), sur une lésion récente, d'au moins 1-1,5cm (1,3). Elle est envoyée pour examen histopathologique et éventuellement mises en culture bactériologique, mycobactériologique et mycologique.
- Bilan biologique et d'imagerie(s), orienté par la clinique et l'anamnèse – *liste non exhaustive* : numération formule sanguine et plaquettes, protéine C-réactive (CRP), ionogramme, bilan hépatique et rénal, lipase, bilan phosphocalcique, enzyme de conversion de l'angiotensine, bilan lipidique, α 1-antitrypsine, facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), complément (C3, C4, CH50), intradermoréaction à la tuberculine et/ou quantiféron, anticorps anti-streptolysine, coprocultures, radiographie pulmonaire et échographie abdominale ou scanner corps entier...

En vie réelle, le diagnostic étiologique précis n'est pas établi d'emblée que dans 50% des cas, illustrant l'importance d'un suivi de ces patients et de la répétition des biopsies si persistance/récidive des lésions (3).

3. Prise en charge d'une hypodermite

Le traitement des hypodermes dépend essentiellement de la cause. Concernant l'érythème noueux, un repos alité est souvent indispensable à la phase aiguë inflammatoire car les poussées sont favorisées par l'orthostatisme. Un traitement symptomatique par antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être associé, voire un traitement par dapsone ou colchicine en cas d'échec (3).

II. LA THERAPIE CIBLEE PAR INHIBITEURS DE BRAF ET DE MEK DANS LE MELANOME

1. La voie des MAP kinases dans le mélanome

Les voies des MAPK (mitogen-activated proteins kinases) correspondent à des activations en chaîne de protéines par une cascade de phosphorylations de la membrane cellulaire au noyau. Ce sont des voies de transduction du signal conservées au cours de l'évolution, qui régulent une variété de processus cellulaires fondamentaux, dont la prolifération, la différenciation, la sénescence, la survie, la transformation et la migration cellulaires (9). L'organisation de cette voie est rapportée dans la **Figure 5**.

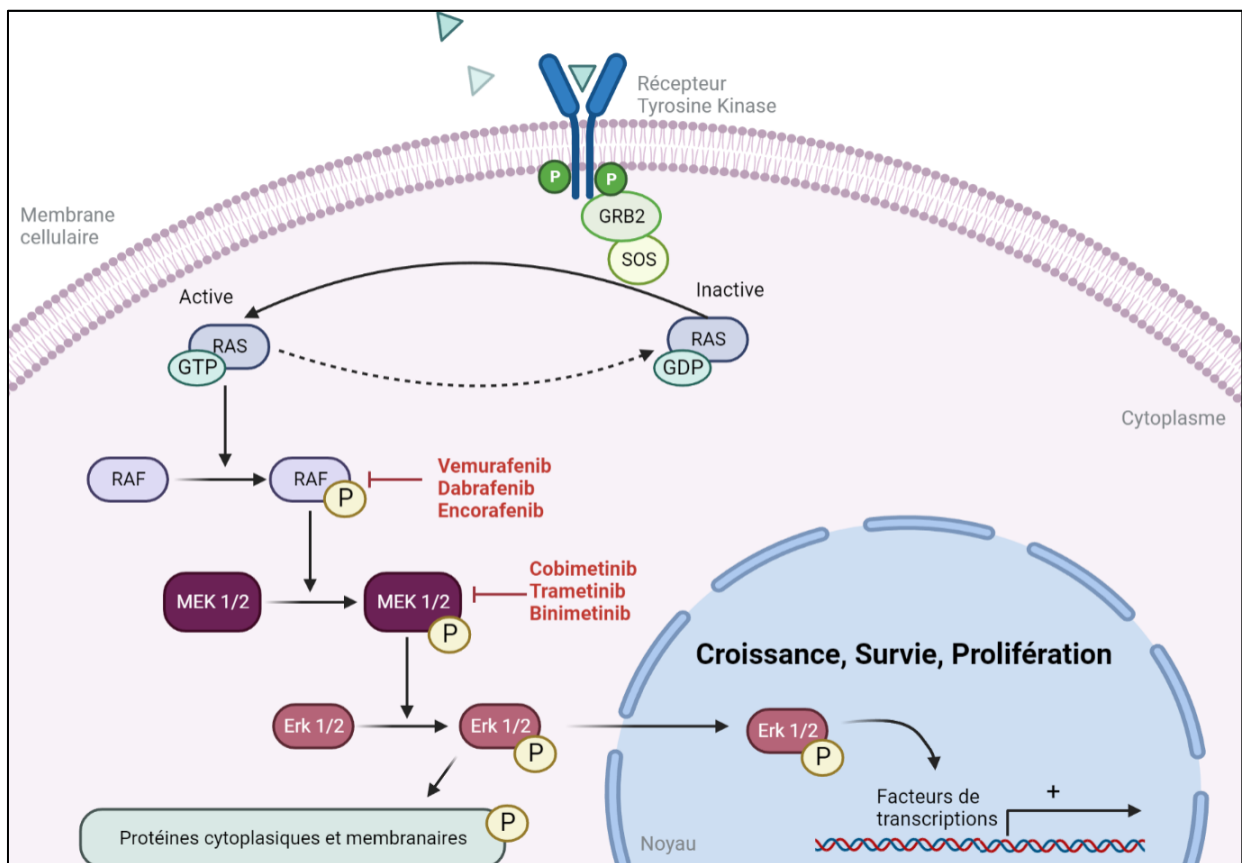


Figure 5. Illustration de la voie des MAP kinases

Illustration réalisée à l'aide du logiciel BioRender et inspirée de (10). Echelle non respectée.

La voie des MAP kinases débute généralement par un récepteur membranaire de type tyrosine kinase, activé par un ligand extracellulaire. La fixation de ce ligand entraîne une activation du domaine cytoplasmique du récepteur et de son activité tyrosine kinase, permettant

la phosphorylation des résidus tyrosine. Ces changements conduisent au recrutement de GRB2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*) et des protéines adaptatrices SOS (*Son of Sevenless*). Lorsque ces trois composants sont associés, SOS s'active et déclenche l'activation des protéines RAS par liaison avec du GTP (*Guanosine Triphosphate*). Chez l'humain, il existe 3 protéines RAS: HRAS, NRAS, KRAS (KRAS4A et KRAS4B) (11). RAS, liée au GTP, est alors capable d'activer plusieurs voies, dont notamment la voie PI3K/AKT (phosphoinositide-3 kinase) et la suite de la voie des MAP kinases. Dans cette dernière voie, RAS active la famille des protéines RAF, comportant 3 isoformes chez l'Homme (ARAF, BRAF, et CRAF). Bien que chaque isoforme ait un rôle, BRAF, dans les mélanocytes notamment, est le principal activateur de MEK (MEK 1 et MEK2). MEK active finalement la protéine Erk (Erk 1 et 2), alors capable de phosphoryler de nombreux substrats membranaires et cytoplasmiques avant de migrer au noyau pour réguler des facteurs de transcriptions intervenant dans la prolifération, la senescence, la survie/apoptose ou encore la différenciation cellulaires (10–13). Plusieurs mécanismes de rétrocontrôles de cette voie existent. L'activité de ERK1/2, par exemple, est contrôlée, entre autres, par des phosphatases spécifiques, de la famille des DUSP (*DUAL Specificity Phosphatase*), qui déphosphorylent les deux résidus thréonine et tyrosine de la boucle d'activation (9,11).

La majorité des mélanomes cutanés expriment soit une mutation BRAF (environ 40 à 50% des mélanomes), soit une mutation de NRAS (15 à 20% des mélanomes), conduisant à une hyperactivation de la voie des MAP kinases (12).

Les premières mutations du gène de BRAF dans les cancers humains ont été rapportées en 2002 par *Davies et al* (14). Dans le mélanome, la fréquence des mutations BRAF pourrait varier en fonction du sous-type histologique, de la localisation anatomique de la tumeur et du mode d'exposition au soleil (9). Plus d'une vingtaine de mutations de BRAF ont été rapportées, parmi lesquelles la mutation BRAF V600E (transversion nucléotidique de T vers A) est de loin la plus fréquente (80-90% des mutations BRAF dans le mélanome) (9), suivie de la mutation BRAF V600K (5-30%) ; les autres mutations sont rares (15,16) . Cette mutation BRAFV600E affecte l'activité sérine/thréonine kinase de BRAF et entraîne une intense majoration de son activité catalytique et donc une activation incontrôlée des protéines MEK et ERK. La voie des MAPK est alors active en l'absence de facteur de croissance spécifique. Cette mutation, non « UV-induite », se retrouve également couramment dans environ 80% des naevus mélanocytaires bénins, suggérant que d'autres défauts moléculaires sont nécessaires pour la

transformation maligne. Les mutations de BRAF sont ainsi considérées comme des évènements non suffisants et très précoces du processus carcinologique (11,12,17–19).

Les mutations de NRAS, prédominantes au niveau du codon 61, laissent la molécule dans son état actif lié au GTP, entraînant une augmentation de la signalisation en aval de RAS et une activation des autres voies comme la voie PI3K/AKT. Comme pour BRAF, ces mutations de NRAS ne sont pas suffisantes pour induire une transformation oncologique et se retrouvent dans les naevus bénins, notamment les naevus congénitaux.

D'autres mutations peuvent également intervenir tout au long de la voie des MAP kinases, mais ne sont pas l'objet des thérapeutiques utilisées dans ce travail. Des mutations somatiques, avec une signature UV, par exemple, peuvent affecter les autres protéines, comme la mutation gain de fonction de MEK1 et MEK2, entraînant une activation constitutive de ERK et une résistance aux inhibiteurs de MEK (12).

A noter qu'en dehors de la voie des MAP kinases, d'autres mutations peuvent intervenir dans la pathogénèse du mélanome, comme celles du gène KIT, mais ne seront pas détaillées ici car non en lien avec ce travail.

2. La thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans la prise en charge du mélanome

La voie des MAP kinase est ainsi devenue une cible thérapeutique de choix dans la prise en charge du mélanome. Les inhibiteurs de BRAF et de MEK font désormais partie, avec l'immunothérapie (anti-PD1- *programmed cell death 1*, et anti-CTLA4 - *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*), de l'arsenal thérapeutique de première ou deuxième intention du mélanome, aux stades métastatique et adjuvant.

Les inhibiteurs de BRAF

Les premières publications concernant les inhibiteurs de BRAF dans le mélanome datent de 2010 (20). Après l'échec initial des inhibiteurs non sélectifs de pan-RAF, les progrès scientifiques ont permis le développement de molécules capables d'inhiber de manière plus spécifique l'activité sérine-thréonine kinase de la protéine B-RAF (21).

Ces traitements se prennent par voie orale. Les inhibiteurs de BRAF sont des petites molécules que l'on peut classer en deux types (22):

- les inhibiteurs de BRAF de type I (dont font partie le Vémurafénib, le Dabrafénib et l'Encorafénib) qui stabilisent la kinase BRAF dans sa forme active, en se positionnant dans la poche à ATP ;
- Les inhibiteurs de BRAF de type II qui stabilisent la kinase dans sa conformation inactivée en se liant à un site hydrophobe adjacent à la poche à ATP.

Le Vémurafénib, est devenu le premier inhibiteur de BRAF (V600 E/D/R) approuvé par la Food Drug Administration (FDA) au mois de juillet 2011 puis par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA - European Medical Agency) en février 2012, suite aux résultats de l'étude BRIM-3 (9,23). En France, il obtient une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en avril 2011, avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 2011. Dans l'étude contrôlée randomisée multicentrique de phase III BRIM-3, comparant le Vémurafénib (960mg deux fois par jour) à la Dacarbazine (1000mg/2 toutes les 3 semaines en intraveineux), l'inhibiteur de BRAF permettait une augmentation de la survie globale de 84% à 6 mois (versus 64% avec la chimiothérapie) et de la survie sans progression (PFS – progression free survival) à raison de 5,3 mois versus 1,6 mois dans le groupe Dacarbazine (HR 0,26), avec des taux de réponse de 48% versus 5% avec la chimiothérapie.

Le Dabrafénib, inhibiteurs de kinase de type I (BRAF V600 E/K/D), a été approuvé dans le traitement du mélanome avancé par la FDA et l'EMA en 2013 (9), avec obtention de l'AMM en France en 2014, au vu des résultats de l'essai contrôle randomisé multicentrique BREAK-3, à la dose de 150mg per os deux fois par jour, versus Dacarbazine (24). Le Dabrafénib s'accompagnait alors d'une PFS médiane de 5,1 mois contre 2,7 mois avec la Dacarbazine (24), avec un effet notamment sur les métastases cérébrales (25).

Plus récemment, l'Encorafénib, un inhibiteur de kinase de type I de seconde génération, ciblant plus spécifiquement BRAF V600 E et K, a été approuvé par la FDA en Juin 2018 et par l'EMA en Septembre 2018 (9), en association au Binimétinib, inhibiteur de MEK, pour la prise en charge du mélanome.

Les inhibiteurs de MEK et leur association aux inhibiteurs de BRAF

La découverte des inhibiteurs de BRAF a révolutionné la prise en charge du mélanome, jusqu'alors basée sur un traitement de référence représenté par la chimiothérapie et la chirurgie (avec le développement en parallèle de l'immunothérapie par immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA4 et anti-PD1). Cependant, en dépit d'une nette efficacité, la réponse aux inhibiteurs de BRAF seuls s'est révélée souvent de courte durée, s'accompagnant d'un échappement

tumoral environ 6-8 mois après le début du traitement (23,24). Plusieurs mécanismes de résistances, MAPK dépendants ou indépendants, primaires ou acquis, ont été décrits, comme des gains de nombre de copies conduisant à une augmentation de l'expression de la protéine BRAFV600E, une régulation en amont des récepteurs tyrosine kinases, une expression accrue de C-RAF, une activation de RAS, des mutations NRAS/MEK/MAPK ou encore une activation accrue de la voie PI3K/Akt (9,12).

Afin de limiter cette activation paradoxale de la voie des MAP kinases, les études se sont alors orientées vers l'association des inhibiteurs de BRAF avec des inhibiteurs de kinases en aval de la voie des MAP kinases, dont la protéine MEK. Les intérêts de cette combinaison d'inhibiteurs de BRAF et de MEK se sont ainsi révélés multiples, permettant une meilleure réponse tumorale, constatée chez 64-70% des patients (26–30), une amélioration significative de la PFS et une diminution des effets secondaires par comparaison aux traitements par inhibiteurs de BRAF seuls.

Trois combinaisons d'inhibiteurs BRAF et MEK disposent actuellement des autorisations et sont devenues des références dans la prise en charge du mélanome muté BRAF, au stade métastatique ou non résectable pour toutes et au stade adjuvant pour certaines molécules. Les résultats en terme de PFS et de survie globale semblent comparables entre les 3 combinaisons, avec des profils de tolérance et des modalités de prises différents selon les molécules.

Il semble intéressant de noter que les inhibiteurs de MEK sont également parfois utilisés dans le traitement du mélanome muté *NRAS*.

- **L'association Vémurafénib et Cobimétinib**

Le Cobimétinib est un inhibiteur de MEK 1 et MEK 2. Il est approuvé pour le traitement des patients atteints d'un mélanome muté BRAF avancé à la dose de 60mg par jour par voie orale pendant 21 jours sur des cycles répétés de 28 jours. Son efficacité, sa tolérance et sa posologie ont été évaluées initialement dans l'étude BRIM-7. Les patients recevaient alors du Vémurafénib, 720 ou 960mg deux fois par jour, associé à différentes posologies de Cobimétinib. Une réponse tumorale était objectivée chez 87% des patients naïfs d'inhibiteurs de BRAF, avec une PFS médiane de 13,7 mois ; parmi les patients ayant progressé sous Vémurafénib seul en traitement préalable, 15% avaient une réponse objective avec l'association avec une PFS médiane de 2,8 mois (31). Ce seront finalement les résultats de l'étude de phase III co-BRIM qui permettront l'approbation de la FDA en Novembre 2015 pour la combinaison Vémurafénib et Cobimétinib (27). La PFS médiane était alors de 9,9 mois pour la combinaison contre 6,2 mois pour l'anti-BRAF seul, avec un taux de réponse (complète ou partielle) de 68%

versus 45% respectivement, dont 10% de réponse complète pour la combinaison contre 4% avec la monothérapie. La survie globale à 9 mois s'élevait à 81% pour la combinaison contre 73% pour la monothérapie (27). Les données actualisées en 2016-2017 confirmaient le bénéfice clinique avec une survie globale médiane de 22,3 mois pour la combinaison contre 17,4 mois pour le Vémurafénib seul (32).

- **L'association Dabrafénib et Tramétinib**

Le Tramétinib est un inhibiteur non compétitif de MEK 1 et MEK 2 se liant dans un lobe adjacent à la poche de liaison à l'ATP de la kinase (9). Il peut être donné en monothérapie, mais est plus souvent administré en combinaison avec le Dabrafénib pour les patients porteurs d'un mélanome muté BRAFV600. Son efficacité en monothérapie avait été prouvée initialement par une étude de phase-I qui avait permis de déterminer la dose de 2mg par jour comme associée à la meilleure efficacité et la meilleure tolérance. Un taux de réponse objectif était observé chez environ 10% des patients inclus (33), augmenté à 25% dans l'essai de phase II (dans le groupe sans traitement antérieur par inhibiteurs de BRAF) (34). Dans l'essai de phase III METRIC, évaluant le Tramétinib versus la chimiothérapie (Déticène ou Paclitaxel) dans le mélanome muté BRAF, la monothérapie permettait une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, avec une PFS médiane de 4,8 mois et une survie globale à 6 mois de 81% (versus 1,5 mois et 67% pour la chimiothérapie) (35).

Le Tramétinib est cependant principalement utilisé de nos jours en association avec le Dabrafénib. L'efficacité de cette combinaison dans le mélanome avancé a été confirmée par l'étude de phase III COMBI-D dans laquelle les patients recevaient l'association Dabrafénib et Tramétinib ou du Dabrafénib associé à un placebo. Ainsi, la PFS médiane sous combinaison Dabrafénib et Tramétinib était de 9,3 mois contre 8,8 mois sous Dabrafénib seul et un taux de réponse globale de 67% versus 51% respectivement. La survie globale à 6 mois s'élevait à 93% pour la combinaison contre 85% pour la monothérapie (30). Les résultats finaux publiés en 2015 confirment la supériorité de la combinaison sur la monothérapie en terme de nombre et durée de réponses, survies globale et sans progression, avec une survie globale médiane de 25,1 mois (versus 18,7 mois pour le Dabrafénib seul) et une PFS médiane de 11 mois (contre 8,8 pour le Dabrafénib seul) (36). L'étude de la combinaison Dabrafénib et Tramétinib versus Vémurafénib seul avait également montré une supériorité de l'association dans l'étude de phase III COMBI-v, avec une PFS médiane de 11,4 mois pour la combinaison versus 7,3 mois pour le groupe Vémurafénib (26). La combinaison Dabrafénib et Tramétinib est finalement approuvée dans la prise en charge du mélanome métastatique muté BRAF V600E/K par la FDA

en janvier 2014 et l'EMA en Aout 2013. Ces résultats ont été par la suite confirmés sur des études de suivi à long terme : survie globale et PFS respectivement à 44% et 22% à 3 ans pour les patients ayant reçu la combinaison, contre 32% et 12% respectivement pour la monothérapie (28). A 5 ans, la PFS médiane était de 11 mois pour l'association Dabrafénib et Tramétinib, avec 19% de patients sans progression à 5 ans ; la survie globale médiane était de 25,9 mois (37) Cette association possède également désormais l'AMM en traitement adjuvant en France.

- **L'association Encorafénib et Binimétinib**

Cette association est prescrite à la dose de 450 mg en une seule prise orale par jour pour l'Encorafénib et 45mg deux fois par jour pour le Binimétinib. Son efficacité dans la prise en charge du mélanome muté BRAF a principalement été rapportée par l'étude COLOMBUS. Cinq-cent-soixante-dix-sept patients atteints d'un mélanome avancé, non résécable ou métastatique, muté BRAF V600E ou K, recevaient de manière randomisée de l'Encorafénib en monothérapie, du Vémurafénib seul ou l'association Encorafénib et Binimétinib. La combinaison s'accompagnait d'une meilleure survie globale médiane, de 33,6 mois contre 23,5 mois pour l'Encorafénib seul et 16,9 mois pour le Vémurafénib seul (38). Les données s'étendent désormais jusqu'à 5 ans de suivi avec un taux de survie sans progression de 22,9% pour la combinaison contre 19,3% et 10,2% pour l'Encorafénib seul et le Vémurafénib seul respectivement, et des durées de réponses médianes respectives de 18,6, 15,5 et 12,3 mois. La survie globale à 5 ans était de 33,6 mois pour l'association Encorafénib et Binimétinib, avec un taux de survie globale de 34,7% (39).

3. Les effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF et MEK

La thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et de MEK est ainsi devenue une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge du mélanome muté BRAF. L'utilisation croissante de ces molécules sur les dernières années s'est accompagnée de l'émergence de nombreux effets indésirables, certains communs à la classe thérapeutique (anti-BRAF, anti-MEK), d'autres spécifiques à l'inhibiteur. La toxicité cutanée apparait comme la plus fréquente des toxicités induites par ces molécules. Elle est précoce, apparaissant dans les premières semaines de traitement, et souvent caractéristique (40). Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas médicalement graves, ils peuvent considérablement altérer la qualité de vie du patient et conduire à des réductions de doses, voire des suspensions ou arrêt de la thérapie ciblée (41,42). Une identification rapide et une prise en charge précoce et adaptée peuvent limiter ce

risque. L'association d'inhibiteurs de BRAF et de MEK semble diminuer le risque de certains effets cutanés, comme l'illustrent les études suscitées et les revues de la littérature (40).

Une identification précoce et précise des effets indésirables cutanés des thérapies ciblées améliore la qualité de vie des patients et favorise ainsi la compliance au traitement et par conséquent peut améliorer la survie des patients (43).

Comme le souligne le Dr V. Sibaud dans une revue de 2013, le dermatologue occupe une place privilégiée dans la prise en charge et le suivi des patients traités par inhibiteurs de BRAF et de MEK (40). Il est donc important qu'il soit bien informé de ces toxicités cutanées. Cette prise en charge dermatologique permet le plus souvent de maintenir le traitement oncologique malgré la toxicité. Le dermatologue doit également avoir un rôle prospectif afin d'encore mieux caractériser ces effets cutanés, aussi bien d'un point de vue sémiologique qu'épidémiologique. Il a par ailleurs un rôle de prévention vis-à-vis de cette toxicité, passant par l'information ; les patients devraient être prévenus des risques cutanés et de leur probabilité de survenue et recevoir les conseils de prévention associés (43).

De nombreux effets indésirables cutanés ont ainsi été rapportés. Parmi les plus fréquents, on distingue (40,41,44) :

- Les lésions hyperkératosiques : carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes, les proliférations épithéliales bénignes (kératoses actiniques, kératoses séborrhéiques, papillomes cutanés verruqueux), kératoses pilaires, dermatoses acantholytiques ou encore des lésions kystiques,
- Le syndrome main-pied (avec des lésions bilatérales inflammatoires d'hyperkératose) ;
- Une photosensibilité, prédominante avec le Vémurafénib,
- Une prolifération mélanocytaire, avec apparition de nouveaux naevi voire de mélanomes induits,
- Des éruptions cutanées : acnéiformes (inhibiteurs de MEK principalement), réactions maculo-papuleuses, voire des éruptions parfois sévères comme le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Signs) ou des nécrolyses épidermiques toxiques,
- Un prurit,
- Modifications pilaires, notamment des cheveux, avec parfois apparition d'alopécie, folliculite, modification de la structure du cheveu...

Certains effets, plus rares, ont également été rapportés mais sont beaucoup moins connus, comme les hypodermes.

III. OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE –Etude des hypodermes sous thérapie ciblée

Les premiers cas d'hypodermes développées sous thérapie ciblée dans le mélanome ont été rapportés en 2011 et 2012 par Infante et al. (*cas non référencé dans pubmed*) puis Zimmer et al (33,45). Actuellement, plus d'une centaine de cas ont été décrits dans la littérature, mais majoritairement sous la forme de case reports ou de case series. Avant 2020 et la publication de notre premier article, partie intégrante et à l'origine de ce travail de thèse, aucune vraie revue systématique récente n'avait été réalisée pour analyser tous les cas rapportés (46) - *disponible en annexe*.

Ainsi, cet effet indésirable, considéré comme « connu » en pratique, reste en réalité méconnu et mal compris. Sa prise en charge, de ce fait, est encore mal codifiée, conduisant parfois à des arrêts de thérapie ciblée. Dans une étude de 2019, les effets inflammatoires des inhibiteurs de BRAF et de MEK (dont les hypodermes) ont été responsables de 36,8% d'arrêt ou de diminution de dose du traitement oncologique (42). Cela se ressent également en vie réelle où les pratiques entre onco-dermatologues diffèrent quant à la réalisation du bilan étiologique et/ou la prise en charge thérapeutique de ces lésions. Une meilleure compréhension du profil indésirable de ces traitements oncologiques apparaît ainsi indispensable afin de mieux reconnaître et prendre en charge ces effets secondaires et optimiser le traitement oncologique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible aux patients.

Par ailleurs, il existe actuellement un réel intérêt à trouver de nouveaux marqueurs afin d'identifier les patient susceptibles de développer une réponse durable à la thérapie ciblée et/ou de discuter un arrêt de traitement chez les patients ayant obtenu une réponse thérapeutique complète dans les mélanomes avancés. Dans la littérature, la survenue d'une hypoderme a été décrite comme potentiel marqueur de bonne réponse au traitement, mais, à ce jour, les données restent mitigées et aucune étude n'a jamais analysé spécifiquement cet effet (45–52).

Ce travail de thèse a ainsi pour objectif de réaliser une revue complète des hypodermes induites par la thérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK), de leur physiopathologie jusqu'à la détermination de leur valeur prédictive dans la réponse thérapeutique dans le mélanome au stade avancé, à partir d'une cohorte rétrospective de patients.

IV. ARTICLE

Panniculitis on targeted therapy in patients with advanced melanoma: no predictive role on clinical response

Marie Piroth¹, **Thomas Goronflot**², **Romain Samaran**³, **Emilie Varey**², **Alexandra Poinas**⁴, **Amir Khammari**^{1 4 5}, **Brigitte Dréno**^{4 5}

1 Nantes Université, CHU Nantes Service de Dermatologie, Hôtel-Dieu, Nantes, Nantes, France

2 Nantes Université, CHU Nantes, Pôle Hospitalo-Universitaire 11 : Santé Publique, Clinique des données, INSERM, CIC 1413, F-44000 Nantes, France

3 Service de Dermatologie, Hôpital du Mans, Le Mans, France.

4 Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, CIC1413, Nantes, France

5 Nantes Université, INSERM, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302. F-44000 Nantes, France

Article Type : Original investigation – comparative study

Keywords : Panniculitis, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, targeted therapy, melanoma

Word count : 2970 / 3000

Conflict of interest : The authors have no conflict of interest

Funding source: No funding source was secured for this article

Consent for publication: All authors have contributed to the design of this manuscript and consent to its publication.

Corresponding author: Professor Brigitte DRENO Nantes Université, INSERM, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302. F-44000 Nantes, France

Tel: +33 (0)2 40 08 31 18

Fax: +33 (0)2 40 08 31 17

Email: brigitte.dreno@atlanmed.fr

ABBREVIATIONS

- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- BRAFi : BRAF inhibitor
- CHU Nantes : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (University-Hospital of Nantes)
- ECOG : Performans status of the Eastern Cooperative Oncology Group
- GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé - local ethical committee
- HR: Hazard ratio
- LDH: Lactate dehydrogenase
- MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
- MEKi: MEK inhibitor
- NSAID Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
- OS: Overall Survival
- PFS : Progression Free Survival
- RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

KEY POINTS

Question : Is panniculitis on targeted therapy associated with durable response to treatment in advanced melanoma patients ?

Findings: In a retrospective single-centered comparative study that included 36 patients with advanced melanoma on a first-line treatment with targeted therapy (BRAF +/- MEK inhibitors), 10 patients with panniculitis (exposed) were matched to 26 controls. Median progression-free survival for the exposed group was 10.5 months [7.0 ; undefined] and 7.0 months [6.0 ; 32.0] for controls (p=0.39).

Meaning : In contrast to the assumptions made in the literature, no association was found between panniculitis and clinical response to targeted therapy.

ABSTRACT :

Context : Targeted therapy by BRAFi and MEKi has changed the landscape for the treatment of metastatic and stage III melanoma. However, there is still no reliable clinical or molecular marker to stratify for long or short term benefits. Among their side-effects, it has been hypothesized that panniculitis is associated with better survival.

Material and Methods: Herein, in a retrospective single-center comparative study from 2014 to 2019, we aim to explore the association between occurrence of panniculitis during targeted therapy (single agent or combination) and outcome of metastatic melanoma patients. An English literature review was also conducted to understand its mechanism and characteristics and allow better management.

Results : Among 12 patients who developed panniculitis on treatment, 10 patients, were matched to 26 control patients on potential confounders at treatment introduction (age, gender, melanoma stage, number of metastatic sites, LDH, ECOG, targeted therapy type). Baseline patient and disease characteristics were similar between the 2 groups. Our exposed group was representative of literature cases. In our center, panniculitis had a prevalence of 5.3%. Median progression-free survival (PFS) for all patients was 8.5 months (range 3.0 – 94.0), with clinical benefits still going on for 4 patients. The median PFS for the exposed group was 10.5 months [7.0 ; undefined] and 7.0 months [6.0 ; 32.0] for controls ($p=0.39$). Among patients who developed panniculitis, 25% are still in complete remission, 75% died after receiving at least one new line of treatment. In the scientific literature, panniculitis occurring on targeted therapy affect mainly young people with a predominance of women, in a variable onset delay (with half reported cases occurring in the first month), usually on the lower limbs alone or associated with other clinical signs (fever, arthralgia), without histological specificity. Discontinuation of targeted therapy is not required as spontaneous remission is usually experienced. Symptomatic treatment may be associated but systemic corticosteroids have not been proven to be effective.

Conclusion: Unlike the unproven belief reported in literature, our results showed the absence of a high association between panniculitis and clinical response to targeted therapy.

INTRODUCTION

Systemic treatment for metastatic melanoma has evolved dramatically in recent years, leading to an impressive increase in overall survival. The Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway plays a major role in melanoma pathophysiology, through a constitutive activation in position V600 of the BRAF protein kinase in 50% of patients (55). For the latter, targeted therapy, with BRAF and MEK inhibitors (BRAFi, MEKi), thus became a first-line-treatment in the management of advanced melanoma, and more recently in stage III in adjuvant setting. Vemurafenib and Dabrafenib were the first BRAFi to be approved and Cobimetinib and Trametinib as the first MEKi. Subsequently, BRAFi and MEKi combination therapies have been shown to be more effective than BRAFi alone, with a median duration of progression-free survival of 11-12 months (53). A minority of patients develop a durable response that may last a few years. However, there are still no reliable marker to predict a prolonged response while on treatment, nor to allow treatment discontinuation. Targeted therapies have an immunomodulatory effect *via* a favorable action on the tumor microenvironment (48). BRAF inhibition could increase melanoma gene expression and facilitate T cell cytotoxicity (56); activation of the immune system could participate in long-term disease control.

Skin toxicity appears to be the most frequent toxicity induced by these molecules (23,24,40,57), up to 100% of patients in some cohorts with vemurafenib alone (43). As they become more widely used, several cutaneous adverse effects have emerged, including rash, photosensitivity, squamous cell carcinoma or second melanomas. Some are common to the class (BRAFi, MEKi), others are specific to the molecules used (40,41). Panniculitis is a subcutaneous inflammation of adipose tissue (3). In 2012, *Zimmer and al.* described the first cases of panniculitis on BRAFi monotherapy for metastatic melanoma (45). Nowadays, a hundred of cases have been reported in the literature, but its pathophysiology and management remain unclear, sometimes leading to treatment discontinuation. Many articles have hypothesized link between panniculitis and survival, but, to date, this effect has never been specifically studied. Knowledge of this side-effect appears essential for better recognition and management, in order to optimize the oncological treatment and ensuring a better life quality for patients (40,42). This study aims to determine if panniculitis occurrence on targeted therapy is associated with a durable response to treatment.

MATERIAL AND METHODS

Study sample – Handling of confounding

The medical charts of patients with metastatic melanoma undergoing a first-line treatment with BRAFi alone or in combination with MEKi at the Dermatology Department Unit of the University-Hospital of Nantes, between April 2011 (marketing approval for Vemurafenib in France) and December 2019, were retrospectively reviewed to look for the development of panniculitis lesions. Panniculitis diagnosis was retained if it was made at the time by a dermatologist. These patients were referred to as “exposed”. They had to be 18 years old or older, with a metastatic melanoma (stage III or IV according to the American Joint Committee on Cancer/AJCC 8th edition) treated with BRAFi alone or BRAFi/MEKi combination in first line metastatic disease, with a diagnosis of panniculitis while on targeted therapy.

In order to estimate how different their survival would have been without the development of panniculitis, each exposed patient was match to one or several controls if any (exact matching with variable ratio 1:N) according to the following criteria (at the time of introduction of targeted therapy) : AJCC stage (8th edition) [III; IVM1a-IVM1b; IV M1c; IVM1d], number of metastatic sites [< 3 or ≥ 3], gender, age [< 65 years or ≥ 65 years], targeted therapy [BRAFi alone or BRAFi/MEKi combination], LDH (Lactate dehydrogenase) level [< 2 or ≥ 2], ECOG (performance scale of the Eastern Cooperative Oncology Group) [0, 1, 2, 3 or 4]. Note that for stage III, the sentinel lymph node biopsy was not performed. Patients were excluded if they had a medical history of disease affecting survival (other cancer, advanced organ failure) or potentially responsible for panniculitis in exposed group (auto-immune disease or sarcoidosis). Controls had the same inclusion and exclusion criteria over the same period, except for panniculitis.

This observational study was conducted in accordance with the relevant versions of the French Public Health Code, national and international good clinical practice (GCP) guidelines, and the Declaration of Helsinki, each in the applicable version. Our study was submitted to and approved by the local Research Ethics Committee (GNEDS) of Loire-Atlantique on June 18, 2021.

Outcomes

Objective response was defined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1. Primary outcome was the progression free survival (PFS). Secondary outcome was the overall survival (OS).

Statistical analysis

Patients characteristics are presented as mean plus standard deviation for continuous variables or as median plus interquartile range if non-normally distributed. For categorical variables, characteristics are presented as effective and percentage. Missing data are systematically indicated. We used the usual tests for the 2 by 2 variables comparisons, according to their nature and distribution.

After matching, both progression-free survival function and overall survival function were estimated for exposed patients and controls using the Kaplan-Meier method. In both outcomes analyses, a log-rank test was realized. Hazard Ratios (HR) and associated 95% confidence interval were estimated using Cox proportional hazards regression modeling. A 5% type I error rate was defined for the study. Analyses were performed using R version 4.0.4.

Literature review

To identify the evidence up to March 31, 2022, a literature review was conducted using the PubMed database. Several MesH terms were used and crossed through different researches. Only articles in English language, reporting cases of panniculitis on targeted therapy for metastatic melanoma (whatever treatment line) were selected and studied. Articles were excluded from descriptive analysis in case of lack of information.

RESULTS

Cohort characteristics

Between April 2014 and December 2019, 12 metastatic melanoma patients developed panniculitis during the treatment (exposed patients) – **Figure 1**. Two were treated with Vemurafenib alone, six with Vemurafenib and Cobimetinib and four with Dabrafenib and Trametinib. After the matching process, 26 controls were matched to 10 exposed patients. Two exposed patients were excluded from the comparative analyses because no control was similar enough according to previously defined criteria. Survival analyses were performed on a total of 36 patients, exposed patients representing 28% of the sample. After matching, baseline patient and disease characteristics were well balanced between the 2 groups - **Table 1**.

Panniculitis on targeted therapy and relation to efficacy

In our center, panniculitis had a prevalence of 5.3% on the given period. The median time to occurrence of panniculitis was 132 days, with a median age of 47 years. Women were more

affected (75.0%). Involvement of lower limbs was almost systematic (92.0%). Pain and arthralgia were the most common accompanying signs (50.0%). Most patients (75.0%) had presented at least another associated severe adverse event. Lobular panniculitis was the most frequent histological type (83.3%) with varied associated cellular infiltrate (neutrophilic, lymphocytic, mixed) without predominance. In the majority of cases, no specific treatment was initiated. Targeted therapy was discontinued only in one patient, and doses were reduced for 6 patients. Lesions regressed in a mean of 56 days (range 7-179d), only 2 patients had a relapse of their panniculitis - **Supplementary Appendix 1.**

Median PFS for all patients was 8.5 months (range 3.0 – 94.0), with clinical responses still going on for 4 patients. The median PFS for the exposed group was 10.5 months [7.0 ; undefined] and 7.0 months [6.0 ; 32.0] for controls (p=0.39), suggesting that developing a panniculitis during treatment was not associated with an increase or decrease of the PFS - **Figure 2.** Because less than 75% of patients in the exposed group encountered the event before the end of the follow-up period, it is not possible to estimate the third quartile of the survival function in this group. It is thus noted "undefined". Among patients who developed panniculitis, 25% achieved a stable complete remission, 67% died after receiving a new line of immunotherapy, and 8% died after receiving chemotherapy.

Panniculitis on targeted therapy in the English literature

Articles selection and their frequency over time are reported in **Figure 3.** In studies available, prevalence of panniculitis varied from 0% to 14% on BRAFi alone (mean: 6.3%) (42,43,47,58–63) and from 0 to 15.3% on BRAFi+MEKi (mean: 9%) (42,47,48,60,60,63–65). All targeted therapies combined, mean prevalence was 7.4% [1.3 to 15.3%]. A total of 130 cases were published. Four articles, describing 19 cases of panniculitis, were excluded for lack of information, leading to 111 analyzable cases (37 articles), whose characteristics are reported in **Table 2** (42,43,45,47–52,55,58,61–64,66–85). Median age of onset was 45 years [16y – 71y] with a sex ratio F/M of 2.7:1. Only one case was attributable to MEKi monotherapy (72), 68.8% were on BRAFi monotherapy and remaining cases were reported with all three existing BRAFi + MEKi combinations. Time to onset after initiation of targeted therapy ranged from 3 to 480 days with a median of 30 days, appearing similar for BRAFi alone and BRAFi+MEKi. Clinically, the vast majority affected the lower limbs. Panniculitis were sometimes accompanied with arthralgia, fever and rarely with other skin rashes. Skin biopsies showed a majority of lobular panniculitis (62.2%), similar for BRAFi or BRAFi+MEKi. Associated infiltrate was often neutrophilic (60%), sometimes associated with vasculitis or granulomas.

Cellular infiltrate did not appear to vary according to the location of panniculitis. The majority of cases did not receive any specific treatment. When treated, systemic corticosteroid therapy (oral or intravenous) was mostly used (18.4%), followed by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), alone or in combination with corticosteroid therapy. Comparison of panniculitis evolution while on such treatments was not possible.

Suspension of targeted therapy did not seem to modify the course of panniculitis with persistence of lesions in 21.4% of cases and recurrence in 36.4% when resumed at full or reduced doses. Continuation of targeted therapy at full doses (41 cases) was associated with full recovery in 58.5% of cases (26.8% recurrence after initial regression, no regression in 14.6%). When doses were reduced, all patients had a complete recovery (data available for 6 cases (51,64,78,79,84)); however, median time to regression was longer compared with full-dose continuation (40,5d versus 15d).

DISCUSSION

This study is the first comparative study investigating the association between panniculitis occurring on targeted therapy and survival in patients with advanced melanoma. Unlike the unproven belief reported in the literature, our results showed that panniculitis are not highly associated with better PFS to BRAFi+/-MEKi.

Targeted therapy by BRAFi+MEKi has changed the landscape for treatment of metastatic and melanoma. However, there is still no reliable clinical or molecular marker to stratify for long or short term benefits, to allow better therapeutic choice for BRAF mutated melanoma or to discuss treatment discontinuation in patients with complete response. Indeed, one of the problems in the management of patients on targeted therapy, is whether to stop the treatment when complete remission is confirmed by imaging or not. A recent study performed in our department (86) showed that treatment discontinuance is associated with a relapse in 76% of patients in the first 3 years. Correlation between panniculitis and treatment efficacy has been raised by several case reports but has never been specifically studied (50). Even though panniculitis exact prevalence on targeted therapy is still unknown, it can be classified as a rare side-effect. In the literature as in our cohort, it occurred in less than 10% melanoma cases. Implication of a dermatologist, with better screening of cutaneous side-effects, might explain prevalence differences between studies. Our exposed group was representative of literature cases. In accordance with published data, median PFS for all patients was 8.5 months (28,47,53,54). Our study is the first to analyze specifically panniculitis of all types occurring

on targeted therapy. Statistical analysis did not find a significant association between the occurrence of panniculitis and improved PFS. These results were found without taking into account the immortality bias, present in our cohort, reinforcing the absence of a significant association. The two groups were matched on key factors that may affect PFS and OS (AJCCC stage, number of metastatic sites, LDH, ECOG). Type of targeted therapy was also considered (single vs combination). All patients received targeted therapy as a first-line treatment meaning it couldn't be a delayed cutaneous manifestation of a prior treatment such as immune checkpoints inhibitors.

In the literature, information on melanoma clinical response was not described in most cases. Among the few studies carried out, focus was made on associations of adverse effects, and not specifically on the predictive value of panniculitis alone. Only one panniculitis was observed among the ten patients with immune-related adverse events which were associated with a durable response to targeted therapy in *Ben-Betzalel and al.*'s study (47). *Consoli and al.*, with 8 cases of panniculitis and 4 of vitiligo showed a better response rate for these patients on targeted therapy than controls (83% versus 25%). However, the two groups did not appear fully comparable (48). In the longest reported series of patients presenting with panniculitis (16 patients, 14 had an evaluation) (78), 12.5% of patients had a complete response, 62.5% a partial response and 12.5% a progression showing an usual distribution of response to BRAFi with no trend towards a better or worse response pattern associated with panniculitis, correlating our results.

Our study was retrospective; however, we performed an accurate selection of controls to be as comparable as possible to the exposed group with respect to the principal prognostic criteria of metastatic melanoma evolution that we considered essential to balance. Note that we did not perform a precise staging of stage III patients (5/36), possibly reducing their comparability. Because it is rare to develop panniculitis during treatment, and that we included patients from one only center, our study sample includes few exposed patients and, therefore, a lack of power from a statistical point of view. An important perspective to this work will be to consider a multicenter study.

Understanding the mechanisms and characteristics of panniculitis appears essential for optimal patient management. Its exact physiopathology is still unknown. In 2012, *Zimmer et al.* hypothesized that panniculitis could be related to a systemic inflammatory reaction in response to targeted therapy or melanoma, explaining systemic symptoms associated (45). Other studies suggested an hyperactivation of the MAP kinase pathway in neutrophils, resulting in increased extracellular signaling and cell proliferation. Activation of extracellular signaling may also play

important roles in inflammation and neutrophil migration, explaining tumor destruction and neutrophilic infiltrates in panniculitis, sometimes associated with vasculitis (73,84). Another hypothesis suggests that successful immune induction through tumor cell death could be the basis for immune-related adverse effects occurring on targeted therapy, as they affect the skin and eyes, areas rich in melanocyte antigens such as MART-1, gp100 and tyrosinase (47). However, panniculitis has not been demonstrated as a marker of successful immune response. As BRAFi are also used for other cancers, panniculitis does not appear to be a side-effect specific to melanoma patients ; other cases have been reported, with Langerhans histiocytosis (87) or glioblastoma (85,88). The combination BRAFi+MEKi reduces the paradoxical proliferation induced by BRAFi, through a decrease of Notch-I expression by a blockage of EGFR in basal keratinocytes, resulting in decreased cell proliferation (89), thus reducing prevalence of some side-effects. Studies tend to show that panniculitis prevalence might not be affected by BRAFi+MEKi combination (68,82). However, when analyzing literature data, panniculitis is essentially due to BRAFi, with 68.8% of the reported literature cases occurring on BRAFi alone. This difference might be linked to publications bias. Among BRAFi drugs, 62.3% of cases occurred on vemurafenib, 36.6% on dabrafenib and 1.1% on encorafenib in the literature. Although these differences may be due to publication bias (previous marketing of vemurafenib), vemurafenib appears to be a more frequent cause of panniculitis. Only one case was attributed to MEKi alone (72) with a resistant panniculitis associated with systemic symptoms that lead to treatment discontinuation.

Understanding the tolerance profile of targeted therapies appears essential, for better recognition, management and treatment optimization at maximum dose and duration with a better life quality for patients. From the review of the literature and our own experience, panniculitis occurring on targeted therapy affect mainly young people with a predominance of women. Its onset delay is variable, sometimes one year after the treatment start, with half reported cases occurring in the first month. No clinical case of panniculitis occurring after discontinuation of targeted therapy has been reported yet. These panniculitis do not have any clinical or histological specificity. It is generally concentrated in the lower limb, alone or associated with other clinical signs, mainly fever and arthralgia. Thus, targeted therapy remains attributable to any panniculitis occurring during treatment, regardless of the time of onset and clinical or histological aspect. Skin biopsy remains essential to rule out differential diagnosis, such as granulomatous conditions or a secondary cutaneous localization of melanoma, especially since panniculitis may present an hypermetabolic activity on a PET scanner (46,78). Targeted therapy should be continued, rather without dose adjustment, as temporary

discontinuation does not seem to modify the course of the panniculitis (46). Its management must remain symptomatic, adapted to each patient. Our literature review does not define whether one strategy is more effective than another. If treatment is necessary, a short course of corticosteroids or NSAIDs may be considered to avoid suspension or discontinuation of targeted therapy. Nevertheless, they have been shown to be ineffective in some publications. Potassium iodide, already used in several inflammatory dermatoses, has been effective in two cases (63,67).

CONCLUSION

This study is the first comparative study investigating panniculitis induced by targeted therapy in advanced melanoma patients, showing the absence of association with clinical response. A complete literature review associated illustrates the scarcity of this side-effect. Panniculitis may be induced by all types of BRAFi. This side-effect should not lead to treatment discontinuation as spontaneous remission is usually obtained. Symptomatic treatment may be associated but systemic corticosteroids have not been proven to be effective.

TABLES

Table 1. Baseline patient and disease characteristics between groups after matching.

Characteristics (when introducing targeted therapy)	Level	Groups		p	Missing Values (%)
		Controls (n = 26)	Exposed (n = 10)		
Sex	male	12 (46.2)	3 (30.0)	0.468	0.0
	female	14 (53.8)	7 (70.0)		
Age	< 65 years	23 (88.5)	8 (80.0)	0.603	0.0
	≥ 65 years	3 (11.5)	2 (20.0)		
Targeted Therapy	BRAFi alone	2 (7.7)	1 (10.0)	1.000	0.0
	combination	24 (92.3)	9 (90.0)		
AJCC (a)	III	3 (11.5)	2 (20.0)	0.505	0.0
	IVM1a-b	7 (26.9)	4 (40.0)		
	IVM1c	16 (61.5)	4 (40.0)		
Number of metastatic sites	< 3	13 (50.0)	7 (70.0)	0.456	0.0
	≥ 3	13 (50.0)	3 (30.0)		
ECOG		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	-	0.0
LDH	< 2N	26 (100.0)	10 (100.0)	-	0.0
Progression Free Survival		7.00 [4.50, 29.75]	10.50 [7.50, 37.50]	0.171	0.0
Progression (b)	No	4 (15.4)	2 (20.0)	1.000	0.0
	Yes	22 (84.6)	8 (80.0)		
Overall survival (months)		21.00 [10.25, 40.00]	20.00 [16.00, 40.25]	0.684	0.0
Death	No	7 (26.9)	3 (30.0)	1.000	0.0
	Yes	19 (73.1)	7 (70.0)		

Patients are exposed when they presented with panniculitis on targeted therapy. Characteristics are summarized as effective (%) or median [Inter Quartile Range]

(a) Staging according to AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8th edition

(b) Defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1

BRAFi (BRAF inhibitor), 2N (twice the normal), ECOG (scale of performance developed by the Eastern Cooperative Oncology Group), LDH (lacticodehydrogenase)

Table 2 Characteristics of the 111 cases of panniculitis on targeted therapy from the English literature review

Demography	All targeted therapies (%) n = 111	BRAF ⁱ alone (%) n=64	BRAF ⁱ + MEK ⁱ (%) n=29
Type of Targeted Therapy			
NA	18	-	-
Vemurafenib	55 (59.1)	-	-
Dabrafenib	9 (9.7)	-	-
Vemurafenib + Cobimetinib	3 (3.2)	-	-
Dabrafenib + Trametinib	25 (26.9)	-	-
Encorafenib + Binimetinib	1 (1.1)	-	-
Sex			
NA	26	4	4
Female	62 (73)	46 (76.7)	16 (64)
Male	23 (27)	14 (23.3)	9 (36)
Sex ratio F/M	2.7	3.3	1.8
Age at the onset of panniculitis (years)			
NA	43	13	12
Mean	45.1	45.5	43.7
Median	45	45	43
Time to onset of panniculitis (days)			
NA	50	18	14
Mean	68.2	62.2	86.4
Median	30	30	30
Min-Max	3 - 480	3 - 480	7 - 330
Clinic			
Panniculitis localization			
NA	37	13	6
Lower limbs	73 (98.7)	50 (98)	23 (100)
Upper limbs	30 (40.5)	21 (41.2)	9 (39.1)
Trunk/Back/Abdomen	7 (9.5)	3 (5.9)	4 (17.4)
Symptômes associés			
NA (n)	36	12	6
Fever/Arthralgia	41 (54.7)	26 (50)	15 (65.2)
Edema	3 (4)	2 (3.8)	1 (4.3)
Other cutaneous rash (a)	8 (10.1)	8 (15.4)	0
None	26 (34.7)	19 (36.5)	7 (30.4)
Other	2 (2.7)	1 (1.9)	1 (4.3)
Histology			
Histological localization			
NA	74	38	18
Lobular	23 (62.2)	16 (61.5)	7 (63.6)
Septo-Lobular	8 (21.6)	8 (30.8)	0
Septal	6 (16.2)	2 (7.7)	4 (36.4)
Cellular infiltrate			
NA	76	40	18
Neutrophilic	21 (60)	15 (62.5)	6 (54.5)
Lymphocytic	3 (8.6)	3 (12.5)	0
Mixed	9 (25.7)	5 (20)	4 (36.4)
Other	2 (5.7)	1 (4)	1 (9.1)
Other			
Vasculitis	10 (22.7)	8 (25)	2 (16.7)
NA	67	32	17
Granuloma	4 (11.4)	2 (8)	2 (18.2)
NA	74	38	18
Panniculitis Management			
Panniculitis Treatment			
NA	24	-	-
No specific treatment (b)	44 (50.6)	-	-
Topical NSAIDs or corticotherapy	4 (4.6)	-	-
Oral NSAIDs	14 (16.1)	-	-
Systemic corticotherapy (oral/IV)	16 (18.4)	-	-
NSAIDs and systemic corticotherapy	6 (6.9)	-	-
Antibiotics	3 (3.5)	-	-
Potassium iodide (c)	2 (2.3)	-	-
Targeted Therapy (d)			
Suspension or discontinuation	19 (20.4)	10 (21.3)	7 (25)
NA	18	17	1
Dose reduction	17 (21.3)	11 (25)	3 (16.7)
NA	31	17	11

Legend :

NA (Not Available), BRAFⁱ (BRAF inhibitor), MEKⁱ (MEK inhibitor), NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), IV (Intravenous)

(a) : morbilliform eruption, photosensitivity, pupura, other cutaneous toxicity of BRAFⁱ - (b) : does not include painkillers - (c) : some cases may have several treatments - (d) : several reported cases of dose reduction or drug discontinuance of not specified targeted therapy, hence numerical mismatch between total number and subparts

Table 3 - Supplementary Appendix 1. Characteristics of the 12 patients who presented with panniculitis while on targeted therapy as a first-line-treatment for metastatic melanoma

Characteristics	Exposed patients (%) (n=12)
Demographic characteristics	
BRAF mutation	
BRAF V600E	12 (100)
Targeted Therapy	
Vemurafenib	2 (17)
Vemurafenib + Cobimetinib	6 (50)
Dabrafenib + Trametinib	4 (33)
Sex	
Female	9 (75)
Male	3 (25)
Sex ratio M/F	0,33
Age at the time of panniculitis (years)	
Mean	49
Median	47
Time to panniculitis onset (days)	
Mean	178
Median	132
Clinical characteristics	
Panniculitis localization	
Lower limbs	11 (92)
Upper Limbs	4 (33)
Trunk/Back/Abdomen	3 (25)
Associated symptoms	
Pain/artralgia	6 (50)
Asthenia	2 (17)
Edema	1 (8)
Other cutaneous symptoms	1 (8)
Aphthosis	1 (8)
No associated symptoms	4 (33)
Associated sides effects ≥ grade 3*	
0	3 (25)
1	5 (42)
≥ 2	4 (33)
Paraclinical characteristics	
Histologie	
NA	6 (50)
Histological localization	
* Lobular	5 (83.3)
* Septo-lobular	0
* Septal	1 (16.7)
Celular infiltrate	
* Neutrophilic	2 (33.3)
* Lymphocytic	1 (16.7)
* Mixed	2 (33.3)
* Other	1 (16.7)
Vascularitis	1 (33.3)
Management of Panniculitis	
Panniculitis treatment**	
No specific treatment	10 (83.3)
Veinous restraint	2 (16.7)
Systemic corticotherapy	1 (8.3)
Targeted Therapy	
Discontinuation for skin toxicity	1 (8.3)
Dose reduction	6 (50)
for the panniculitis	2 (16.7)
for other reason	4 (33.3)
Full dose	5 (41.7)
Mean time to panniculitis regression (days)	
NA	2 (16.7)
Global (n= 10)	56
Discontinuation of targeted therapy (n=1)	27
Dose reduction (n=5)	43.25
Full dose (n=4)	88.25
Recurrence	
NA	2 (16.7)
Discontinuation of targeted therapy (n=1)	0
Dose reduction (n=5)	2 (100)
Full dose (n=4)	0

Legend

NA (Not Available)

** Grade 3 side effects defined according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events 5th edition classification (CTCAE)*

*** including painkillers*

FIGURES

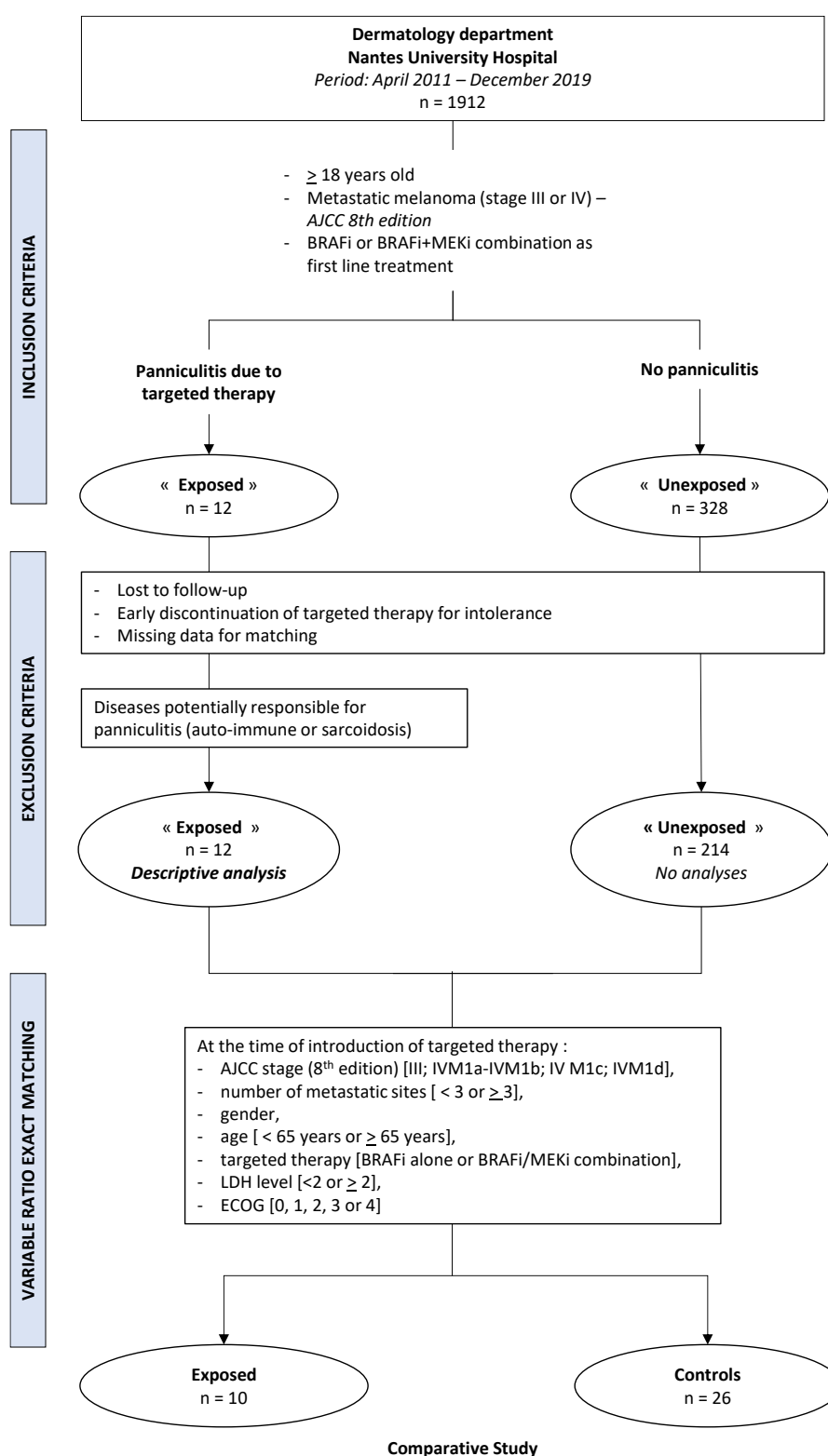


Figure 1 Study Flowchart

ECOG (scale of performance developed by the Eastern Cooperative Oncology Group). LDH (Lacticodehydrogenase)

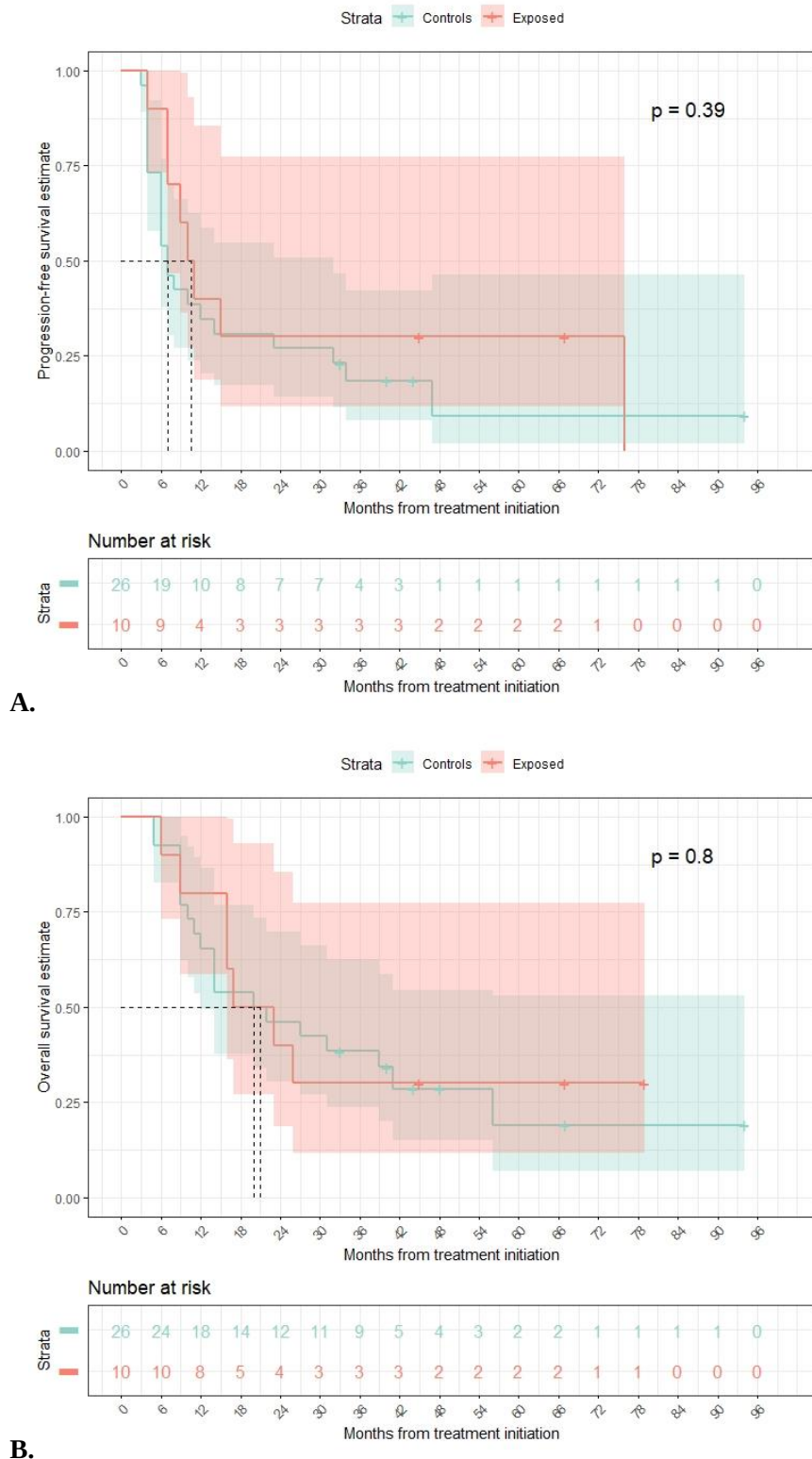


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates of Progression free survival (A) and Overall survival (B)

Patients are exposed when they presented with panniculitis on targeted therapy. P values resulted from a log-rank test.

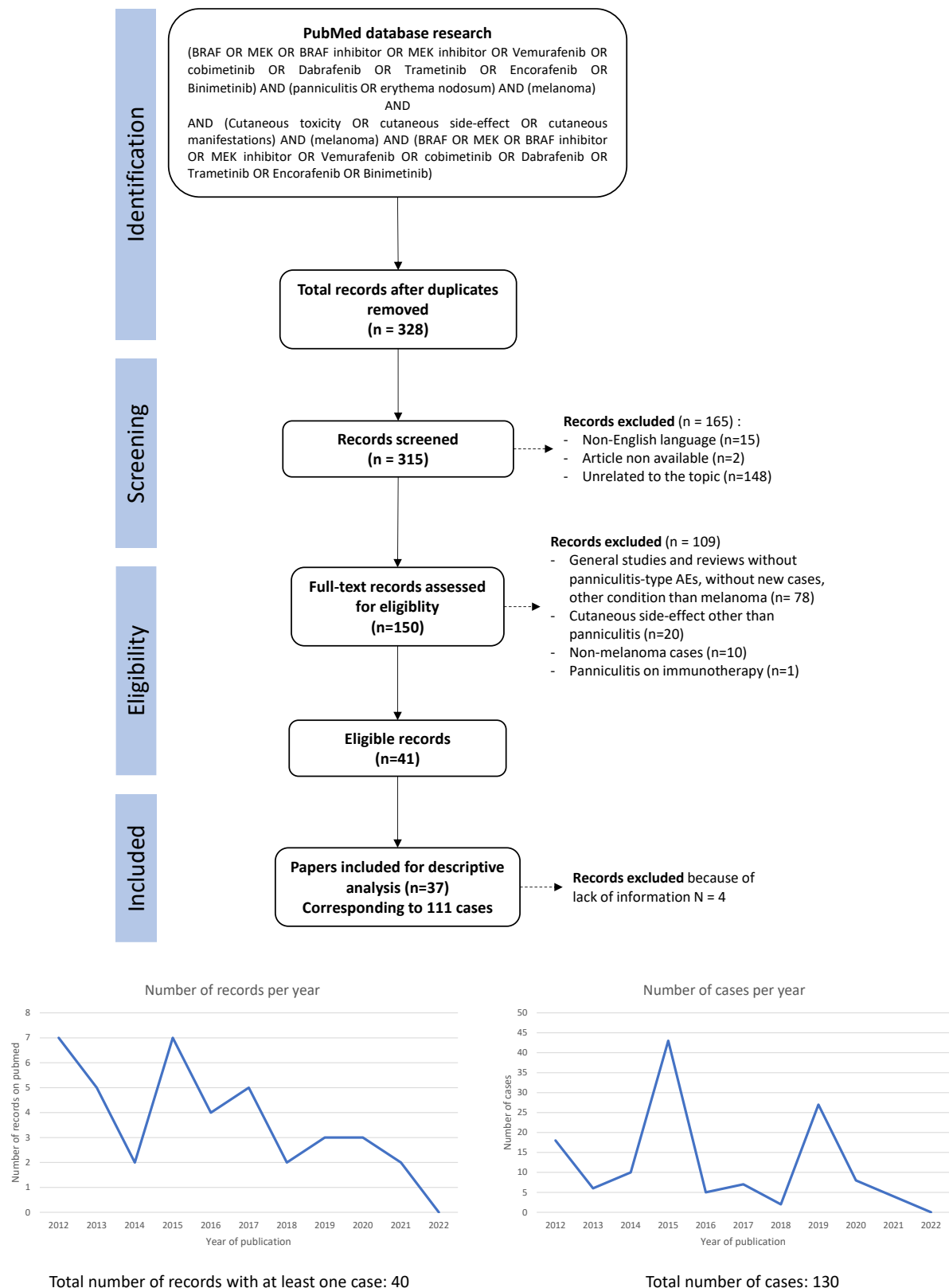


Figure 3. Flowchart diagram of included papers and their distribution by year of publication.

The flowchart details our search, screening and inclusion decisions made during the review process.

V. DONNEES COMPLEMENTAIRES A L'ARTICLE

1. Prévalence des hypodermes sous thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK chez des patients suivis pour un mélanome avancé dans la littérature de langue anglaise

En complément des données rapportées dans les discussions de l'article concernant la prévalence des hypodermes dans la littérature de langue anglaise, le **Tableau 1** rapporte les détails des prévalences retrouvées dans les divers articles. Dans notre étude, la prévalence des hypodermes était de 5,3% tout thérapie ciblée confondue, rejoignant notamment celles de *Teshima et al.*(65), *Carlos et al* (60) ou encore de *Ferreira et al* (51). La prévalence moyenne de toutes ces publications confondues et quelle que soit la thérapie ciblée (inhibiteur de BRAF seul ou en combinaison) était de 7,4%, avec une prévalence minimale de 1,3% dans l'étude de *Ben-Betzalel* (47) jusqu'à 15,3% dans l'étude de *Consoli et al* (48). Le suivi des patients, l'implication ou non du dermatologue, peuvent potentiellement expliquer ces différences.

Tableau 1. Prévalence des hypodermes sous thérapie ciblée dans la littérature de langue anglaise

Article auteur, année de publication (ref)	Prévalence de l'hypoderme selon le type de thérapie ciblée (TC)			
	BRAFi seul	MEKi seul	BRAFi + MEKi	Toute TC confondue
<i>Anforth et al., 2012 (58)</i>	7 (43)	-	-	7 (43)
<i>Boussemart et al., 2013 (43)</i>	14 (42)	-	-	14 (42)
<i>Carlos et al., 2015 (60)</i>	4,5 (155)	-	10 (30)	6 (165)
<i>Sinha et al., 2015 (77)</i>	8 (107)	-	-	8 (107)
<i>Anforth et al., 2015 (59)</i>	5 (38)	-	0 (10)	4,2 (48)
<i>Ben-Betzalel et al., 2018 (47)</i>	0 (62)	-	6,2 (16)	1,3 (78)
<i>Schreuer et al., 2017 (64)</i>	-	-	12 (25)	12 (25)
<i>Mackin et al., 2019 (42)*</i>	10,2 (59)	0 (10)	13 (92)	11,2 (124)
<i>Consoli et al., 2019 (48)</i>	-	-	15,3 (52)	15,3 (52)
<i>Czirbesz et al., 2019 (62)</i>	2 (43)	-	-	2 (43)
<i>Teshima et al., 2020 (65)</i>	-	-	5,36 (112)	5,36 (112)
<i>Ferreira et al., 2017 (51) **</i>	NR	-	NR	5,1 (39)
<i>Choy et al., 2014 (63)</i>	6 (117)	-	10 (30)	5,1 (177)
Prévalence moyenne (min-max %)	6,3 (0-14)	-	9 (0-15,3)	7,4 (1,3-15,3)

Les résultats sont exprimés en % (nombre de cas pour chaque étude)

Abréviations : TC : thérapie ciblée, BRAFi : inhibiteur de BRAF, MEKi : inhibiteur de MEK, NR : Non Renseigné (donnée non disponible)

* changement de ligne thérapeutique au cours de l'étude expliquant inadéquation du nombre total de patients

** Vémurafenib donné seul ou en combinaison sans précision

2. Données complémentaires concernant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Les hypodermites sous thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF ne sont pas spécifiques au mélanome, ni aux inhibiteurs de BRAF/MEK. D'autres cas ont ainsi été rapportés sous inhibiteurs de BRAF, par exemple dans le glioblastome (88,90), la leucémie myéloïde chronique (87) ou même le cancer colo-rectal (91). Des hypodermites peuvent par ailleurs être induites par d'autres thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase l'Imatinib, le Dasatinib (92–94), le Regorafenib (95), le Ponatinib (96), le Venetoclax (inhibiteur de Bcl2) (97), le G-CSF (98), ou encore l'interféron β (99), et d'autres thérapeutiques.

Concernant l'analyse descriptive des cas de la littérature et des cas de Nantes (**Tableau 2 et Supplément 1 de l'article**), certaines données paraissaient intéressantes à préciser, notamment d'un point de vue pratique. Les sujets présentant une hypodermite sous thérapie ciblée sont majoritairement jeunes, avec une prédominance féminine. Les délais d'apparition, après introduction de la thérapie ciblée, sont variables jusqu'à plus d'un an après le début du traitement ; il semble cependant intéressant de noter que la moitié des cas survient dans le premier mois de traitement. Aucun cas à ce jour n'a été rapporté après l'arrêt du traitement. Il ressort néanmoins de cette première analyse que la thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF +/- de MEK reste imputable devant toute hypodermite survenue sous traitement, quel que soit le délai d'apparition.

Les hypodermites sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK n'ont pas de spécificité clinique : il s'agit généralement de nouures inflammatoires prédominantes aux membres inférieurs, parfois associées à des symptômes systémiques, le plus souvent des arthralgies et de la fièvre – **Figure 2**.

3. Données complémentaires concernant la biopsie cutanée des hypodermites sous thérapie ciblée

Dans la littérature, les hypodermites médicamenteuses rapportées sont principalement septales, la majorité sous la forme d'un érythème noueux (8,51). Après cette revue systématique, les hypodermites développées sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans le mélanome apparaissent quant à elles majoritairement lobulaires, plus rarement septales ou mixtes. Ces données sont confortées par l'étude de nos patients du CHU de Nantes avec cinq

hypodermes lobulaires versus une seule septale sur les six sous-types histologiques disponibles. Ainsi, les hypodermes sous thérapie ciblée, et possiblement médicamenteuses de manière plus générale, ne semblent pas avoir de type histologique spécifique. L'infiltrat était le plus souvent neutrophilique et une vascularite était retrouvée dans 10% des cas (**Tableau 2 de l'article**). Cet infiltrat cellulaire ne semble pas dépendre du type histologique de l'hypoderme, bien que nos données soient limitées pour en tirer de véritables conclusions – **Tableau 2**.

Tableau 2. Infiltrat cellulaire selon la localisation de l'hypoderme dans la littérature

Infiltrat cellulaire \ Localisation histologique	Lobulaire	Septo-lobulaire	Septale
Nombre de cas	23	8	6
NR	2	1	3
Neutrophilique (%)	14 (66,7)	4 (57,1)	0
Lymphocytaire (%)	3 (14,3)	0	0
Mixte (%)	3 (14,3)	2 (28,6)	3 (100)
Autre (%)	1 (4,8)	1 (14,3)	0

NR : Non renseigné (infiltrat cellulaire non précisé dans l'article). Les résultats sont exprimés en nombre de patients (%)

Choy et al (63) avaient suggéré que l'infiltrat cellulaire était potentiellement lié à l'âge des lésions au moment de la biopsie, avec un infiltrat devenant lymphocytaire en cas de biopsie tardive. Afin de confirmer ou infirmer cette hypothèse, il faudrait connaître le délai entre l'apparition de l'hypoderme et la réalisation de la biopsie, ce qui n'est pas précisé dans la plupart des cas rapportés. Nous avons essayé d'étudier cette hypothèse sur notre cohorte de patients nantais, pour lesquels le délai entre apparition des lésions et réalisation de la biopsie était disponible – **Tableau 3**.

Tableau 3. Type histologique de l'hypoderme et infiltrat cellulaire en fonction du délai de biopsie

Caractéristiques histologiques \ Délai réalisation biopsie	Médiane (j)	Moyenne (j)
Localisation histologique		
* Lobulaire (n=5)	13,6	3
* Septale (n=1)	7	7
Infiltrat cellulaire associé		
* Neutrophilique (n=2)	2	2
* Lymphocytaire (n=1)	53	53
* Mixte (n=2)	4	4
* Autre (n=1)	10	10
Autre		
* Vascularite (n=1)	1	1

n : nombre de patients dont les données étaient disponibles

Malheureusement, le faible nombre de biopsies disponibles pour notre cohorte ne permet pas de tirer de véritable conclusion concernant cette hypothèse. Néanmoins nos résultats semblent la soutenir puisque la biopsie ayant retrouvé un infiltrat lymphocytaire était réalisée 53 jours près le début de l'hypodermite. A noter qu'en 2013, *Villani et al* avaient quant à eux émis l'hypothèse qu'une biopsie tardive était plus fréquemment associée à une atteinte septale, hypothèse impossible à confirmer ou infirmer puisque seule une hypodermite était septale sur notre cohorte – **Tableau 3**.

Concernant la réalisation d'une biopsie cutanée, dans la littérature, celle-ci apparaît indispensable afin de confirmer l'hypodermite et d'orienter la recherche des causes secondaires, bien qu'elle ne permette pas d'en connaître l'étiologie exacte et notamment de la relier à une origine médicamenteuse puisqu'il n'existe pas de caractéristiques histologiques spécifiques. En pratique, la biopsie cutanée n'est pas systématique. Au vu des résultats de cette revue, il apparaît que la biopsie doit toujours être discutée et au mieux réalisée, notamment en cas de présentation atypique et/ou de localisation au niveau d'un membre où se situait le mélanome primitif. Elle reste en effet indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels, en particulier une localisation secondaire cutanée de mélanome, et ce d'autant que la clinique peut être parfois trompeuse et qu'une fixation est possible au TEP scanner (*chapitre V.4*). Rarement, les localisations secondaires de mélanome peuvent se manifester sous la forme de plaques dermo-hypodermiques inflammatoires (79,100) avec une hypodermite à l'histologie (101)– **Figure 6**.

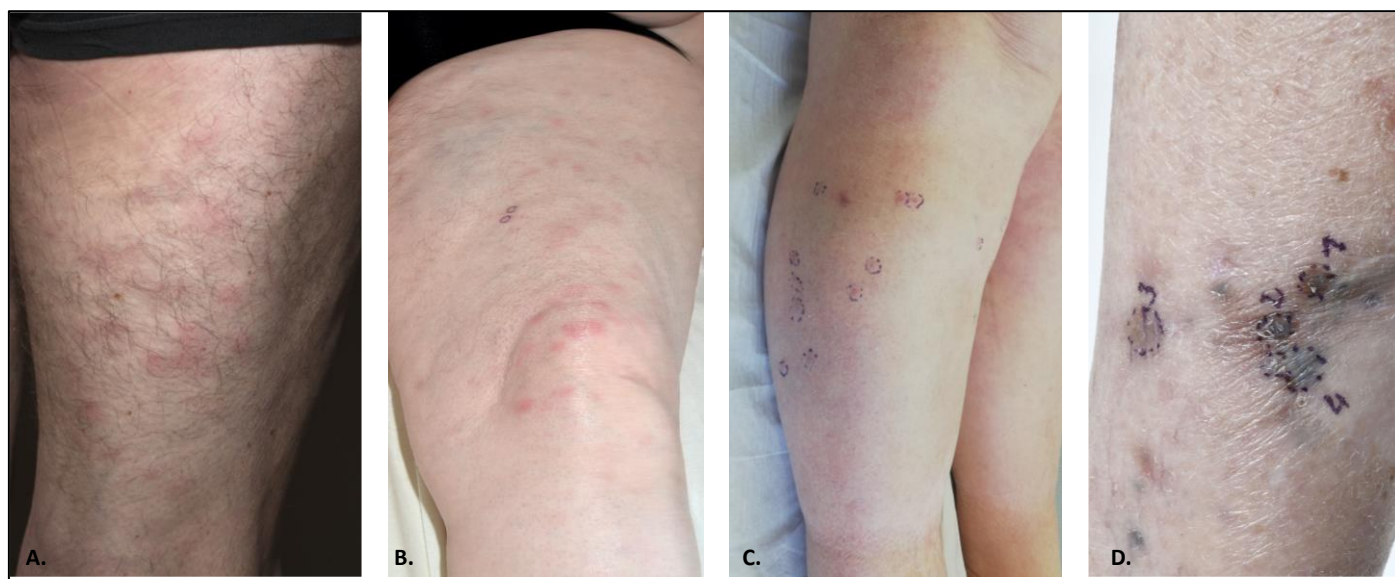


Figure 6. Hypodermite et métastases sous cutanées de mélanome: une clinique parfois trompeuse

Bien que le caractère unilatéral et bilatéral puisse aider à la différencier, la clinique est parfois similaire. Les photographies A et B correspondent à des hypodermites ; les images C et D à des métastases sous-cutanées de mélanome.

4. Hypodermites sous thérapie ciblée et fixation au TEP scanner

En 2012, *Zimmer et al* soulignent en effet que le principal diagnostic différentiel de l'hypodermite sous thérapie ciblée est la métastase sous cutanée de mélanome (45), et ce d'autant plus que les hypodermites développées sous traitement oncologique peuvent avoir une hyperfixation au TEP scanner. Leurs taux de fixation sont souvent modérés mais peuvent cependant recouvrir ceux des métastases de mélanome (66,74,102,103). Un érythème nouveau développé sous immunothérapie peut ainsi atteindre une SUV max de 10,5 (103). Peu de cas ont été rapportés dans la littérature, ne permettant pas, une fois encore, de tirer de véritables conclusions. L'intérêt de l'écho-doppler dans ces situations est souligné, mettant en évidence des nodules mal limités, hétérogènes hyperéchogènes hypodermiques avec un flux doppler péri-lésionnel pour les hypodermites (74). A l'inverse, les caractéristiques échographiques des métastases de mélanome, aujourd'hui bien décrites, montrent des nodules hypoéchogènes bien limités avec une vascularisation interne importante et un fréquent renforcement acoustique postérieur (104,105). En cas d'écho-doppler typique, la biopsie pourrait s'avérer non nécessaire (47). Le **Tableau 4** illustre ces différences cliniques et d'imageries entre les hypodermites développées sous traitement oncologique et les métastases sous cutanées de mélanome, selon les quelques cas retrouvés dans la littérature. Ces données pourraient également guider le dermatologue vers la réalisation ou non d'une biopsie cutanée.

5. Informations complémentaires sur l'évolution des hypodermites en fonction de la conduite tenue

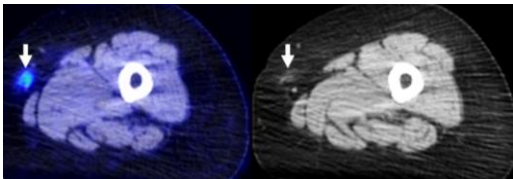
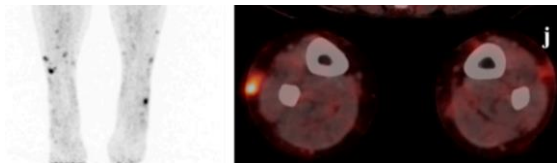
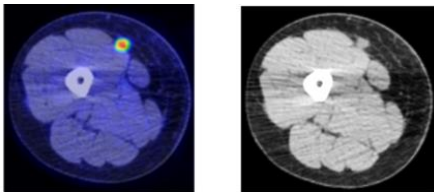
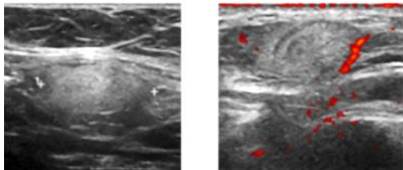
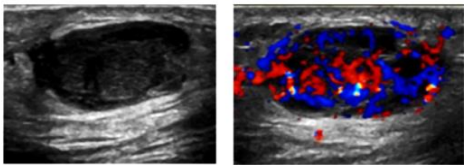
La **Figure 7** est une figure complémentaire des données de l'article illustrant l'évolution de l'hypodermite selon la suspension ou la poursuite de la thérapie ciblée d'après les cas rapportés dans la littérature. La suspension temporaire de la thérapie ciblée ne semble pas améliorer l'évolution de l'hypodermite, puisque celle-ci persiste dans 21,4% des cas si suspension de la thérapie ciblée contre 14,6% en cas de poursuite pleine dose. Ainsi, suspendre la thérapie ciblée ne semble pas modifier le cours évolutif de l'hypodermite.

Concernant la poursuite de la thérapie ciblée à pleine dose ou à doses diminuées, il apparaît difficile de tirer des conclusions étant donné le faible nombre de données disponibles; d'avantage de cas sont nécessaires. Il semble intéressant cependant de noter qu'une poursuite de la thérapie ciblée pleine dose s'accompagne d'une résolution complète de l'hypodermite dans 58,5% des cas avec une médiane de régression de 15 jours ; une régression initiale associée

à une récurrence ultérieure se retrouvait dans 26,8% des cas. Poursuivre la thérapie ciblée à doses diminuées semble s'accompagner d'un meilleur taux de réponse complète mais ne peut cependant pas être recommandé étant donné le faible nombre de patients disponibles et l'absence de données concernant la répercussion sur la survie des patients. Dans ce contexte nous conseillons d'essayer dans un premier temps, selon la tolérance du patient, une poursuite de la thérapie ciblée à pleines doses, et de discuter une diminution de doses dans un second temps en cas de persistance et/ou d'une mauvaise tolérance par le patient (46).

Concernant la prise en charge de l'hypodermite elle-même, elle doit être adaptée à chaque patient. Son principal objectif est avant tout de permettre une meilleure qualité de vie au patient et une poursuite de la thérapie ciblée. Les AINS et la corticothérapie sont principalement recommandés mais leur efficacité à ce jour n'a pas été démontrée et reste controversée (67,78). L'iodure de potassium a également été proposé comme choix thérapeutique alternatif, bien que son mode d'action précis dans les hypodermes soit encore incertain (67).

Tableau 4. Présentations cliniques, TEP-FDG et aspects échographiques des panniculites induites par la thérapie ciblée ou l'immunothérapie versus les métastases sous cutanées du mélanome dans la littérature (inspiré de l'article de Bartlett et al., 2021)

	Hypodermite induite par la thérapie ciblée (BRAFi+/- MEKi)	Hypodermite sous immunothérapie (granulomateuse – réaction sarcoïdose-like)	Métastases sous cutanées de mélanome
Clinique	Nodules sous cutanés généralement, atteinte fréquente des membres inférieurs mais possiblement diffus +/- douleurs, fièvre, arthralgies, rash cutané... 	Nodules sous cutanés des membres ou diffus +/- symptomatiques Réaction sarcoïdose-like  <i>Image: Marcoval et al., 2021</i>	Peuvent se présenter sous forme de nodules sous cutanés, souvent bleutés, asymptomatique ou douloureux, généralement unilatéraux sur le membre du primitif 
TEP scanner	- Hyperfixation possible, souvent faible SUV max moyenne = 2,3 (0,68-3,8) * - Contours brumeux au scanner  <i>Image: Bartlett et al., 2021</i>	- Hyperfixation possible faible - modérée SUV max moyenne = 13,3 (10,5-16,2) ** - Contours brumeux au scanner  <i>Image: Seban et al., 2021</i>	- Hyperfixation, généralement- modérée SUV max moyenne = 6,4 (4,7-8) * - Contours nets, nodule au scanner  <i>Image: Bartlett et al., 2021</i>
Echographie	Aspect Hyperéchogène, pas d'hypervascularisation interne (vascularisation périphérique = inflammation)  <i>Image: Bartlett et al., 2021</i>	Non décrit, probablement semblable aux hypodermes sous thérapie ciblée	Aspect Hypoéchogène, hypervascularisation interne  <i>Image: Bartlett et al., 2021</i>
* Données issues de 2 articles : Bartlett et al., 2021 (3 cas) et Martínez-Rodríguez et al., 2017 (1 cas) ** Données issues de 2 articles Marcoval et al., 2021 (1 cas) et Seban et al., 2021 (1 cas)			

Abréviations : BRAFi : inhibiteur de BRAF – MEKi : inhibiteur de MEK - SUV : Standardized Uptake Value (valeur de fixation normalisée)

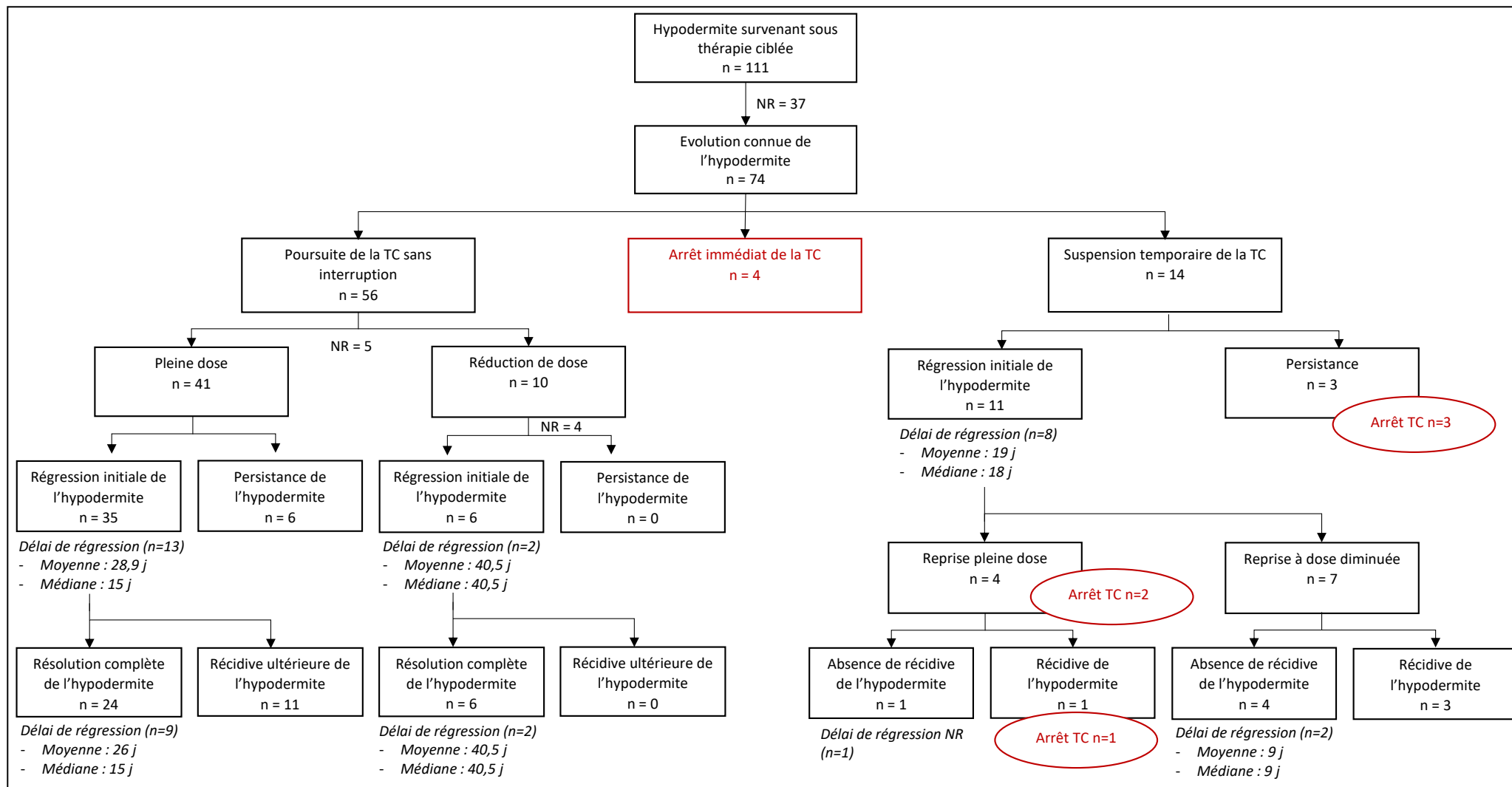


Figure 7. Evolution et délai de régression de l'hypodermite en fonction de la poursuite ou la suspension de la thérapie ciblée dans la littérature de langue anglaise

NR : non renseigné, n = nombre de cas dont les données étaient disponibles; TC: Thérapie Ciblée. Arrêt de TC: en raison de l'atteinte cutanée. Délais de régression calculés avec les données disponibles en jours.

6. Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypodermite survenant sous inhibiteur de BRAF et de MEK dans le cadre du mélanome au stade avancé

La prise en charge des effets indésirables induits par la thérapie ciblée doit être une priorité afin de permettre une poursuite du traitement oncologique. Au vu de l'ensemble de ces données, nous avons rédigé un algorithme de prise en charge des hypodermes sous thérapie ciblée, inspiré de celui publié par Mössner *et al* en 2015 (78), validé et publié en 2020 dans les *Annales de Dermatologie* (46) – **Figure 8**.

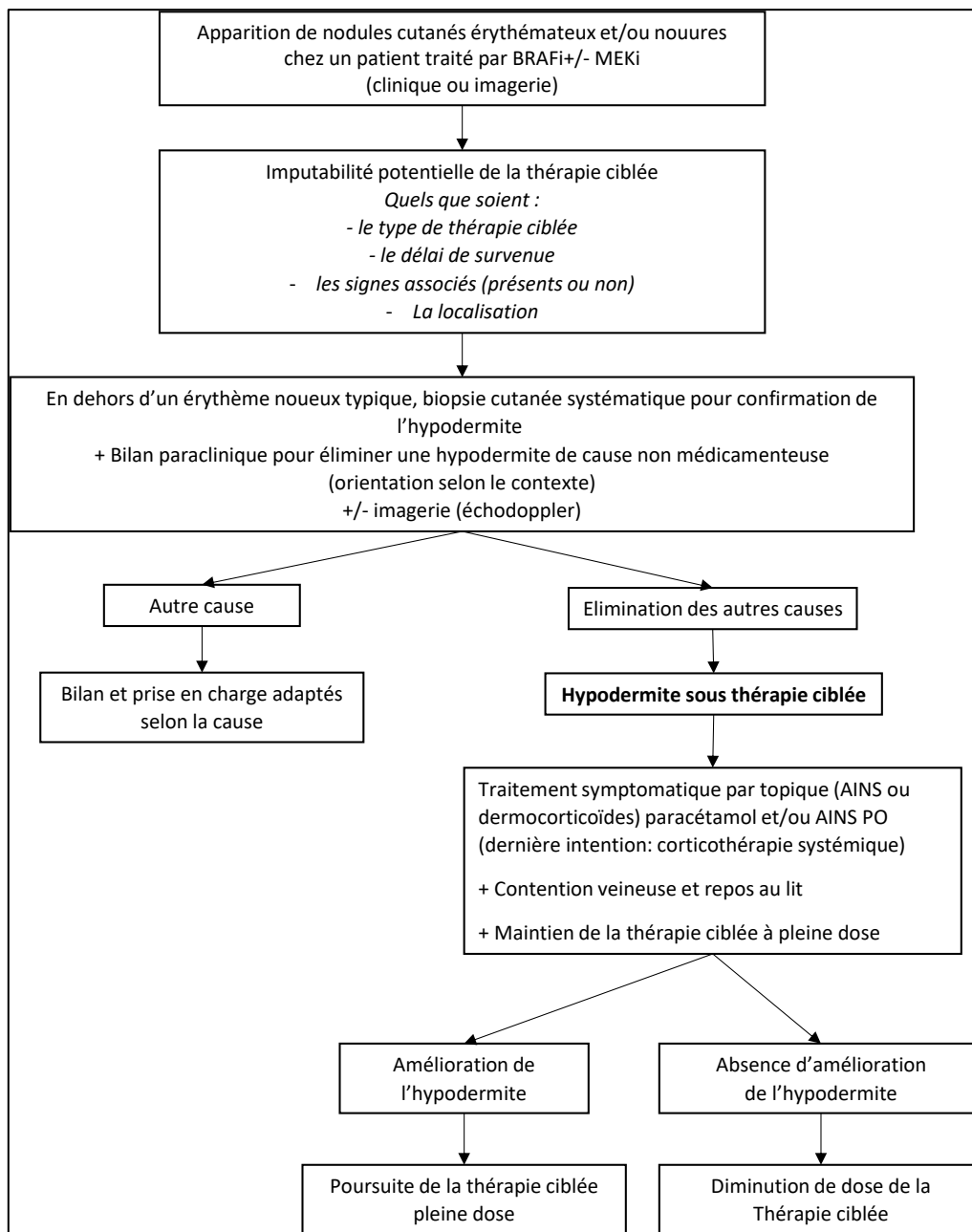


Figure 8. Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypodermite survenant sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans le cadre d'un mélanome métastatique

VI. CONCLUSION

Les thérapies ciblées par inhibiteurs de BRAF et de MEK ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique et sont désormais utilisées également en traitement adjuvant. Avec leur utilisation croissante, plusieurs effets indésirables ont émergé, notamment cutanés, parmi lesquels les hypodermes.

Cette étude est la première étude comparative ayant étudié et démontré l'absence de corrélation entre les hypodermes induites par la thérapie ciblée et la réponse thérapeutique chez des patients atteints d'un mélanome avancé.

Les hypodermes restent un effet rare de la thérapie ciblée dans le mélanome, avec une prévalence de 5,3% dans notre cohorte, mais demeurent néanmoins à connaître par les dermatologues et les anatomopathologistes compte tenu d'une utilisation grandissante des inhibiteurs de BRAF et de MEK, afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Les hypodermes peuvent être induites par tous les types d'inhibiteurs de BRAF et un cas attribué à un inhibiteur de MEK a même été rapporté. La survenue d'une hypoderme sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK doit ainsi faire suspecter une origine médicamenteuse, plus particulièrement la thérapie ciblée et ce quel que soit le délai d'introduction, après réalisation d'un bilan étiologique complet. La biopsie cutanée, bien que non spécifique, reste indispensable et doit être discutée pour éliminer les diagnostics différentiels et notamment celui de métastases sous cutanées de mélanome, et ce d'autant qu'une fixation au TEP scanner est possible. L'échodoppler pourrait par ailleurs occuper une place prépondérante dans le bilan étiologique à l'avenir.

La prise en charge doit rester symptomatique dans la majorité des cas, adaptée à chaque patient. Le traitement repose en première intention sur les AINS et/ou la corticothérapie, bien que leur efficacité ne soit pas clairement démontrée. Au vu des données de la littérature, l'arrêt ou la suspension de la thérapie ciblée n'est pas nécessaire, l'hypoderme régressant généralement. La poursuite de la thérapie à doses diminuées semble s'accompagner d'un meilleur taux de régression de l'hypoderme, mais ne peut cependant pas être recommandée étant donné le faible nombre de cas disponibles et l'absence de données concernant la répercussion sur la survie des patients. Une poursuite de la thérapie ciblée à pleines doses est donc recommandée en première intention.

VII. REFERENCES

Pour une meilleure lisibilité, la bibliographie inclue les références de la thèse ainsi que celle de l'article.

1. Jean-Hilaire Saurat, Jean-Marie Lachapelle, Dan Lipsker, Luc THOMAS, Luca Borradori. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
2. BOLOGNIA JL. DERMATOLOGIE: l'essentiel. Place of publication not identified: EDUCA Books; 2018.
3. Velter C, Lipsker D. Panniculites cutanées. La Revue de Médecine Interne. nov 2016;37(11):743-50.
4. Azzez Khoulood. Caractérisation et modélisation du comportement mécanique in vivo de la peau [Internet]. Research gate. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/342622254_Caracterisation_et_modelisation_du_comportement_mecanique_in_vivo_de_la_peau
5. Caputo V, Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermato/rheumatologic diseases. Ital J Dermatol Venereol [Internet]. mars 2018 [cité 16 avr 2022];153(2). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2018N02A0194>
6. Wick MR. Panniculitis: A summary. Seminars in Diagnostic Pathology. mai 2017;34(3):261-72.
7. Llamas-Velasco M, Fraga J, Sánchez-Schmidt JM, Fernández-Figueras M, Gallardo F, Rütten A, et al. Neutrophilic Infiltrates in Panniculitis: Comprehensive Review and Diagnostic Algorithm Proposal. The American Journal of Dermatopathology. oct 2020;42(10):717-30.
8. Borroni G, Torti S, D'Ospina RM, Pezzini C. Drug-induced panniculitides. G Ital Dermatol Venereol. avr 2014;149(2):263-70.
9. Savoia P, Fava P, Casoni F, Cremona O. Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. IJMS. 25 mars 2019;20(6):1483.
10. Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomas : Un défi thérapeutique. Med Sci (Paris). févr 2006;22(2):178-82.
11. Boussemart, Lise. Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer : Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux. [Paris XI]: Université Paris Sud; 2014.
12. Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP Kinase in Melanoma. Advances in Anatomic Pathology. juill 2013;20(4):217-26.
13. Sullivan RJ, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. Oncogene. 9 mai 2013;32(19):2373-9.

14. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. juin 2002;417(6892):949-54.
15. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K *BRAF* - Mutant Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 15 juin 2012;18(12):3242-9.
16. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. mars 2014;15(3):323-32.
17. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. janv 2003;33(1):19-20.
18. Laud K, Kannengiesser C, Avril MF, Chompret A, Stoppa-Lyonnet D, Desjardins L, et al. BRAF as a melanoma susceptibility candidate gene? *Cancer Res*. 15 juin 2003;63(12):3061-5.
19. Jackson S, Harland M, Turner F, Taylor C, Chambers PA, Randerson-Moor J, et al. No Evidence for *BRAF* as a Melanoma/Nevus Susceptibility Gene. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 avr 2005;14(4):913-8.
20. 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*. 26 août 2010;363(9):809-19.
21. Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: It's a whole new world. *European Journal of Cancer*. sept 2011;47(14):2150-7.
22. Liu Y, Gray NS. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nat Chem Biol*. juill 2006;2(7):358-64.
23. 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.
24. 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. *The Lancet*. juill 2012;380(9839):358-65.
25. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. nov 2012;13(11):1087-95.
26. 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*. 1 janv 2015;372(1):30-9.

27. 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.
28. 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. *Annals of Oncology*. juill 2017;28(7):1631-9.
29. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2016;17(9):1248-60.
30. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined *BRAF* and MEK Inhibition versus *BRAF* Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1877-88.
31. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *The Lancet Oncology*. août 2014;15(9):954-65.
32. Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Annals of Oncology*. mai 2017;28(5):1137-44.
33. Infante, J. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral *BRAF* inhibitor GSK2118436 (GSK436). 2011;
34. 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. *JCO*. 1 févr 2013;31(4):482-9.
35. 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*. 12 juill 2012;367(2):107-14.
36. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 *BRAF*-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. août 2015;386(9992):444-51.
37. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):626-36.
38. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with *BRAF*-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. oct 2018;19(10):1315-27.

39. Robert C, Dummer R, Flaherty K, Arance AM, Groot JWD, Garbe C, et al. Survie Globale (SG) à cinq ans dans l'étude COLUMBUS : un essai randomisé de phase 3 évaluant encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib ou encorafenib chez les patients atteints d'un mélanome muté BRAF V600. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* - FMC. déc 2021;1(8):A123.
40. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. août 2013;140(8-9):510-20.
41. Hwang SJE, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous Adverse Events of New Anti-melanoma Therapies: Classification and Management. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. janv 2017;108(1):6-16.
42. Mackin AG, Pecan PE, Dinsmore AL, Patnaik JL, Gonzalez R, Robinson WA, et al. Inflammatory side effects of BRAF and MEK inhibitors. *Melanoma Research*. oct 2019;29(5):522-6.
43. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Annals of Oncology*. juin 2013;24(6):1691-7.
44. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 2015;72(2):221-36.
45. Zimmer L. Panniculitis With Arthralgia in Patients With Melanoma Treated With Selective BRAF Inhibitors and Its Management. *Arch Dermatol*. 1 mars 2012;148(3):357.
46. Piroth M, Frénard C, Eugène-Lamer J, Dreno B, Quéreux G. [Panniculitis during BRAF inhibitor and/or MEK inhibitor therapy: A new case report and literature review]. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2020;147(12):833-41.
47. Ben-Betzalel G, Baruch EN, Boursi B, Steinberg-Silman Y, Asher N, Shapira-Frommer R, et al. Possible immune adverse events as predictors of durable response to BRAF inhibitors in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*. sept 2018;101:229-35.
48. Consoli F, Manganoni AM, Grisanti S, Petrelli F, Venturini M, Rangoni G, et al. Panniculitis and vitiligo occurring during BRAF and MEK inhibitors combination in advanced melanoma patients: Potential predictive role of treatment efficacy. *Chammas R, éditeur. PLoS ONE*. 2 avr 2019;14(4):e0214884.
49. Kim GH, Levy A, Compoginis G. Neutrophilic panniculitis developing after treatment of metastatic melanoma with vemurafenib: Neutrophilic panniculitis after vemurafenib. *J Cutan Pathol*. juill 2013;40(7):667-9.
50. Ramani NS, Curry JL, Kapil J, Rapini RP, Tetzlaff MT, Prieto VG, et al. Panniculitis With Necrotizing Granulomata in a Patient on BRAF Inhibitor (Dabrafenib) Therapy for Metastatic Melanoma. *The American Journal of Dermatopathology*. août 2015;37(8):e96-9.

51. Ferreira J, Toda-Brito H, Moura MC, Sachse MF, Costa-Rosa J. BRAFi-associated panniculitis - an emerging side effect with a variable histological picture: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* mars 2017;44(3):307-9.
52. Gargiulo L, Chiara Tronconi M, Grimaudo MS, Pavia G, Valenti M, Manara S, et al. Connective tissue panniculitis and vitiligo in a patient with stage IV melanoma achieving complete response to dabrafenib and trametinib combination therapy. *Melanoma Research.* déc 2021;31(6):586-8.
53. Long GV, Grob JJ, 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. *The Lancet Oncology.* déc 2016;17(12):1743-54.
54. 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. *The Lancet Oncology.* oct 2015;16(13):1389-98.
55. Galliker NA, Murer C, Kamarashev J, Dummer R, Goldinger SM. Clinical observation of panniculitis in two patients with BRAF-mutated metastatic melanoma treated with a combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor. *European Journal of Dermatology.* avr 2015;25(2):177-80.
56. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, Cooper ZA, Lezcano C, Ferrone CR, et al. BRAF Inhibition Is Associated with Enhanced Melanoma Antigen Expression and a More Favorable Tumor Microenvironment in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2013;19(5):1225-31.
57. 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.* 23 févr 2012;366(8):707-14.
58. Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma: Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436). *British Journal of Dermatology.* nov 2012;167(5):1153-60.
59. Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol.* janv 2015;172(1):239-43.
60. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* 1 oct 2015;151(10):1103.
61. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop J, Gore M, Larkin J, Fearfield L. Erythema Nodosum-Like Panniculitis in Patients With Melanoma Treated With Vemurafenib. *JCO.* 1 juill 2013;31(19):e320-1.

62. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, et al. Efficacy of Vemurafenib Treatment in 43 Metastatic Melanoma Patients with BRAF Mutation. Single-Institute Retrospective Analysis, Early Real-Life Survival Data. *Pathol Oncol Res.* janv 2019;25(1):45-50.
63. Choy B, Chou S, Anforth R, Fernández-Peñas P. Panniculitis in Patients Treated With BRAF Inhibitors: A Case Series. *The American Journal of Dermatopathology.* juin 2014;36(6):493-7.
64. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology.* avr 2017;18(4):464-72.
65. Teshima Y, Kizaki M, Kurihara R, Kano R, Harumiya M. Interim analysis for post-marketing surveillance of dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with unresectable and metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. *Int J Clin Oncol.* oct 2020;25(10):1870-8.
66. Bartlett DJ, Erie AJ, Baffour FI, Broski SM, Glazebrook KN. BRAF inhibitor-induced panniculitis in patients treated for stage IV metastatic melanoma: a case series. *Skeletal Radiol.* juin 2021;50(6):1257-62.
67. Sawada H, Kanehisa F, Katoh N, Asai J. Potassium iodide in successful treatment of erythema nodosum-like lesions induced by combination therapy with dabrafenib and trametinib. *J Dermatol [Internet].* janv 2020 [cité 3 janv 2022];47(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15108>
68. Muto Y, Fujimura T, Kambayashi Y, Ohuchi K, Amagai R, Okuma T, et al. Erythema nodosum developed in a patient with advanced cutaneous melanoma treated with dabrafenib plus trametinib combination therapy. *Dermatologic Therapy [Internet].* nov 2020 [cité 3 janv 2022];33(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14430>
69. Iafolla MA, Ramsay J, Wismer J, McWhirter E. Cobimetinib- and vemurafenib-induced granulomatous dermatitis and erythema induratum: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports.* janv 2019;7:2050313X1984735.
70. Dimitriou F, Frauchiger AL, Urosevic-Maiwald M, Naegeli MC, Goldinger SM, Barysch M, et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Research.* juin 2018;28(3):230-6.
71. Martínez-Rodríguez I, García-Castaño A, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, Banzo I. Erythema Nodosum–Like Panniculitis as a False-Positive 18F-FDG PET/CT in Advanced Melanoma Treated With Dabrafenib and Trametinib. *Clinical Nuclear Medicine.* janv 2017;42(1):44-6.
72. Negulescu M, Deilhaes F, Sibaud V, Tournier E, Lamant L, Boulinguez S, et al. Panniculitis Associated with MEK Inhibitor Therapy: An Uncommon Adverse Effect. *Case Rep Dermatol.* 21 mars 2017;9(1):80-5.

73. Ueno M, Namiki T, Inui K, Hanafusa T, Miura K, Yokozeki H. Neutrophilic panniculitis with vasculitis in a melanoma patient treated with vemurafenib: a case report and its management. *Int J Dermatol.* août 2017;56(8):e163-5.
74. Broski SM, Moran EK, Glazebrook KN, Nathan MA. BRAF Inhibitor-Induced Panniculitis: Appearance on 18F-FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine.* mars 2016;41(3):e149-51.
75. Vázquez-Osorio I, Sánchez-Aguilar MD, García-Rodiño S, Suárez-Peñaranda JM, Aliste C, Vázquez-Veiga H. Vemurafenib-Induced Neutrophilic Panniculitis: A New Case and Review of the Literature. *The American Journal of Dermatopathology.* juill 2016;38(7):e93-6.
76. Leal L, Agut-Busquet E, Romani J, Sabat M, Yebenes M, Saez A, et al. Cutaneous granulomatous panniculitis and sarcoidal granulomatous papular eruption in a patient with metastatic melanoma treated with a BRAF inhibitor. *J Dermatol.* juin 2016;43(6):715-6.
77. Sinha R, Larkin J, Gore M, Fearfield L. Cutaneous toxicities associated with vemurafenib therapy in 107 patients with *BRAF* V600E mutation-positive metastatic melanoma, including recognition and management of rare presentations. *Br J Dermatol.* oct 2015;173(4):1024-31.
78. Mössner R, Zimmer L, Berking C, Hoeller C, Loquai C, Richtig E, et al. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: Report on 16 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2015;29(9):1797-806.
79. Chaminade A, Conte H, Jouary T, Fauconneau A, Darrigade A -S., Beylot-Barry M, et al. BRAF inhibitors-induced panniculitis: a cutaneous side effect mimicking subcutaneous melanoma metastasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2015;29(2):392-3.
80. Villani AP, Zaharia D, Dalle S, Depaepe L, Balme B, Thomas L. Vemurafenib-induced panniculitis. *European Journal of Dermatology.* mars 2013;23(2):258-60.
81. Maldonado-Seral C, Berros-Fombella JP, Vivanco-Allende B, Coto-Segura P, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Vemurafenib-associated neutrophilic panniculitis: An emergent adverse effect of variable severity. *Dermatology Online Journal [Internet].* 1 avr 2013 [cité 12 mars 2022];19(4). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/70x41670>
82. 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.
83. Degen A, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. Erythema nodosum in a patient undergoing vemurafenib therapy for metastatic melanoma. *European Journal of Dermatology.* janv 2013;23(1):118-118.
84. Novoa RA, Honda K, Koon HB, Gerstenblith MR. Vasculitis and panniculitis associated with vemurafenib. *Journal of the American Academy of Dermatology.* déc 2012;67(6):e271-2.
85. Monfort JB, Pagès C, Schneider P, Neyns B, Comte C, Bagot M, et al. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis. *Melanoma Research.* oct 2012;22(5):399-401.

86. Bédouelle E, Nguyen JM, Varey E, Khammari A, Dreno B. Should Targeted Therapy Be Continued in BRAF-Mutant Melanoma Patients after Complete Remission? *Dermatology*. 2022;238(3):517-26.
87. Vance SL, Singer HM, Silvers D, Husain S, Kabigting F. Delayed-onset vemurafenib-induced panniculitis. *JAAD Case Reports*. sept 2017;3(5):384-6.
88. West ES, Williams VL, Morelli JG. Vemurafenib-Induced Neutrophilic Panniculitis in a Child with a Brainstem Glioma. *Pediatr Dermatol*. janv 2015;32(1):153-4.
89. Dummer R, Tsao H, Robert C. How cutaneous eruptions help to understand the mode of action of kinase inhibitors: Editorial. *British Journal of Dermatology*. nov 2012;167(5):965-7.
90. Young TK, Gutierrez D, Criscito MC, Kim RH, Lakdawala N, Oza VS. Dabrafenib-induced neutrophilic panniculitis in a child undergoing dual BRAF-MEK inhibitor therapy for glioblastoma multiforme. *Pediatr Dermatol*. nov 2020;37(6):1185-6.
91. Richarz NA, Puig L, Pérez N, Cuadra-Urteaga J, Elez E, Fernández-Figueras MT. Vemurafenib-induced histiocytoid neutrophilic panniculitis simulating myeloid leukaemia cutis: A novel variant of BRAF inhibitor associated panniculitis with histiocytoid infiltrate of immature neutrophils. *Cancer Biology & Therapy*. 4 mars 2019;20(3):237-9.
92. Assouline S, Laneuville P, Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during Dasatinib Therapy for Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med*. 15 juin 2006;354(24):2623-4.
93. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. déc 2013;27(12):1471-80.
94. Nagasawa Y, Iinuma S, Fujii M, Kanno K, Honma M, Yuzawa S, et al. Dasatinib-induced panniculitis in a patient with chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Dermatology*. févr 2021;31(1):87-8.
95. Chockalingam R, Aung P, Patel AB. Regorafenib- associated panniculitis. *Dermatol Online J*. 15 juin 2016;22(6):13030/qt4880v60z.
96. Antwi-Amoabeng D, Ghuman J, Ghuman J, Beutler BD, Ulanja MB, Kuriakose K, et al. Ponatinib-associated panniculitis: Case report and review of the literature. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021;27:100357.
97. Liao PW, Wang RC, Chen TC, Teng CLJ. Venetoclax-induced panniculitis in an acute myeloid leukemia patient. *Ann Hematol*. mai 2021;100(5):1333-4.
98. Prendiville J, Thiessen P, Mallory SB. Neutrophilic Dermatoses in Two Children with Idiopathic Neutropenia: Association with Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Therapy. *Pediatric Dermatology*. oct 2001;18(5):417-21.
99. Ball NJ, Cowan BJ, Hashimoto SA. Lobular panniculitis at the site of subcutaneous interferon beta injections for the treatment of multiple sclerosis can histologically mimic

- pancreatic panniculitis. A study of 12 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. mars 2009;36(3):331-7.
100. Cotton J, Armstrong DJ, Wedig R, Hood AF. Melanoma-in-transit presenting as panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. nov 1998;39(5):876-8.
 101. Piérard GE. Melanophagic Dermatitis and Panniculitis A Condition Revealing an Occult Metastatic Malignant Melanoma: *The American Journal of Dermatopathology*. avr 1988;10(2):133-6.
 102. Blumer SL, Scalcione LR, Ring BN, Johnson R, Motroni B, Katz DS, et al. Cutaneous and Subcutaneous Imaging on FDG-PET: Benign and Malignant Findings. *Clinical Nuclear Medicine*. oct 2009;34(10):675-83.
 103. Seban RD, Vermersch C, Champion L, Bonsang B, Roger A, Ghidaglia J. Immune-Related Erythema Nodosum Mimicking in Transit Melanoma Metastasis on [18F]-FDG PET/CT. *Diagnostics*. 22 avr 2021;11(5):747.
 104. Catalano O, Caracò C, Mozzillo N, Siani A. Locoregional Spread of Cutaneous Melanoma: Sonography Findings. *American Journal of Roentgenology*. mars 2010;194(3):735-45.
 105. Catalano O, Siani A. Cutaneous Melanoma: Role of Ultrasound in the Assessment of Locoregional Spread. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. janv 2010;39(1):30-6.

VIII. ANNEXE – Article publié : Hypodermite sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK : revue de la littérature à partir d’une nouvelle observation



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Hypodermite sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK : revue de la littérature à partir d'une nouvelle observation



Panniculitis during BRAF inhibitor and/or MEK inhibitor therapy: A new case report and literature review

M. Piroth^a, C. Frénard^b, J. Eugène-Lamer^c,
B. Dreno^b, G. Quéréux^{b,*}

^a Service de dermatologie, CHU de Nantes, Nantes, France

^b Service de dermatologie, CIC 1413, CRCINA, CHU de Nantes, Nantes, France

^c Service d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Nantes, Nantes, France

Reçu le 17 janvier 2020 ; accepté le 1^{er} juillet 2020

Disponible sur Internet le 15 septembre 2020

MOTS CLÉS

Mélanome ;
Thérapie ciblée ;
Anti-BRAF ;
Anti-MEK ;
Hypodermite

Résumé

Introduction. — Les inhibiteurs de BRAF (BRAFi) ± de MEK (MEKi) peuvent induire des hypodermes. Depuis le premier cas décrit en 2012, une soixantaine d'observations a été rapportées. Au travers d'un cas clinique et d'une revue récente et complète de la littérature, nous précisons les caractéristiques et la prise en charge des hypodermes sous BRAFi et MEKi.

Observation. — Un patient de 25 ans, suivi pour un mélanome multi-métastatique traité par dabrafénib et tramétinib, consultait pour l'apparition à vingt-deux jours du début de la thérapie ciblée (TC) d'une hypodermite des jambes et des avant-bras susceptibles d'avoir été induites par la TC après élimination des autres causes. La TC était maintenue avec diminution de posologie et corticothérapie orale pendant dix jours, permettant une disparition complète des lésions en 2 semaines, sans récurrence.

Résultats. — Cinquante-trois observations d'hypodermes sous BRAFi ± MEKi ont été analysées. Celles-ci surviennent majoritairement avec le BRAFi seul (vémurafénib surtout), mais sont possibles avec les trois associations de BRAFi/MEKi, à tout âge (médiane : 45 ans), avec un ratio H/F à 0,51 et dans 50 % des cas le premier mois (délais : 1–480 jours). La biopsie cutanée,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gaelle.quereux@chu-nantes.fr (G. Quéréux).

non spécifique, est souhaitable pour éliminer les diagnostics différentiels. Un traitement anti-inflammatoire topique ou général peut être introduit à visée symptomatique. En l'absence de signe de gravité, la TC peut être poursuivie.

Conclusion. — Lors d'une hypodermite sous BRAFi ± MEKi, la responsabilité du traitement doit être évoquée, après un bilan étiologique complet. Sa connaissance est indispensable pour ne pas entraîner un arrêt de traitement injustifié.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Melanoma;
Targeted therapy;
Anti-BRAF;
Anti-MEK;
Panniculitis

Summary

Introduction. — BRAF inhibitors ± MEK inhibitors can cause panniculitis. Since the initial case described in 2012 by Zimmer et al., some sixty further cases have been reported. Based on a clinical study and a recent and complete review of the literature, we set out in detail the characteristics of panniculitis occurring during BRAF and MEK inhibition therapy as well as the treatment thereof.

Patients and methods. — A 25-year-old-patient followed for multi-metastatic melanoma and taking dabrafenib and trametinib consulted for the appearance, twenty-two days after the start of targeted therapy (TT), of panniculitis of the legs and forearms possibly induced by the TT after other causes had been ruled out. The TT had been continued following dose reduction and corticoid therapy for ten days, and complete resolution occurred after fifteen days.

Results. — Fifty-three cases of panniculitis during BRAF ± MEK inhibition therapy were analysed. The condition occurred mainly with BRAF inhibitors alone (especially vemurafenib), but it was also described with three combinations of BRAF and MEK inhibitors, regardless of age (median: 45 years), with a M/F ratio of 0.51, and in 50 % of cases, it occurred within the first month (time to onset: between 1 and 480 days). Non-specific biopsy is useful to rule out differential diagnoses. Symptomatic anti-inflammatory treatment, whether systemic or topical, may be given. In the absence of signs of severity, the TT may be continued.

Conclusion. — When panniculitis occurs during BRAF ± MEK inhibitor therapy, the causal role of the TT must be considered after full etiological investigation. It is essential to determine whether a causal relationship exists in order to avoid unwarranted cessation of treatment.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

D + T	Dabrafénib et tramétinib
MEKi	Inhibiteur de MEK
BRAFi	Inhibiteur de BRAF
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
TT	Targeted Therapy
TC	Thérapie ciblée

La voie des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du mélanome via une mutation activatrice V600E de la protéine kinase BRAF. L'arrivée des thérapies ciblées par inhibiteurs de BRAF (BRAFi) et de MEK (MEKi), inhibiteurs de kinases, a révolutionné la prise en charge onco-dermatologique en constituant aujourd'hui l'un des traitements majeurs du mélanome muté BRAF V600. Avec leur utilisation croissante, plusieurs effets indésirables cutanés ont émergé comme des éruptions, une photosensibilité ou encore des carcinomes épidermoïdes [1–3].

En 2011 et 2012, Infante et al., puis Zimmer et al. décrivent des premiers cas d'hypodermite apparaissant sous BRAFi en monothérapie [3,4]. Par la suite, une soixantaine de cas ont été rapportées dans la littérature. Il s'agit d'un effet indésirable potentiellement fréquent, dont la prise en charge est mal codifiée, responsable parfois d'un arrêt définitif du traitement oncologique. Au travers d'une observation et d'une revue complète et récente de la littérature de langue anglaise, nous précisons les caractéristiques de ces hypodermes survenant sous BRAFi et MEKi, leur évolution et leur prise en charge.

Observation

Un patient de 25 ans, suivi pour un mélanome muté BRAF V600E multi-métastatique traité par dabrafénib et tramétinib (D + T), consultait pour l'apparition, à vingt-deux jours du début de la thérapie ciblée (TC), de lésions cutanées à type de nouures bilatérales et symétriques des jambes et des avant-bras (Fig. 1 et 2). Ces lésions étaient chaudes, douloureuses, sur fond érythémateux, associées à des arthralgies,



Figure 1. Nouures bilatérales et symétriques survenues à J22 du début du dabrafénib et du tramétinib, associées à des arthralgies des chevilles et un œdème des membres inférieurs.

une asthénie et des œdèmes. La biopsie montrait une hypodermite septale sans atteinte lobulaire, sans granulome, avec un infiltrat neutrophilique (Fig. 3–5). Le patient ne prenait aucun autre médicament susceptible d'induire une hypodermite, son traitement habituel se composant uniquement de paracétamol en prise intermittente en plus de la TC. Il n'existait pas d'orientation clinique ni anamnes-



Figure 2. Nouures bilatérales et symétriques atteignant les avant-bras, survenues à J22 du début du dabrafénib et du tramétinib, associées à des arthralgies des coudes et des poignets.

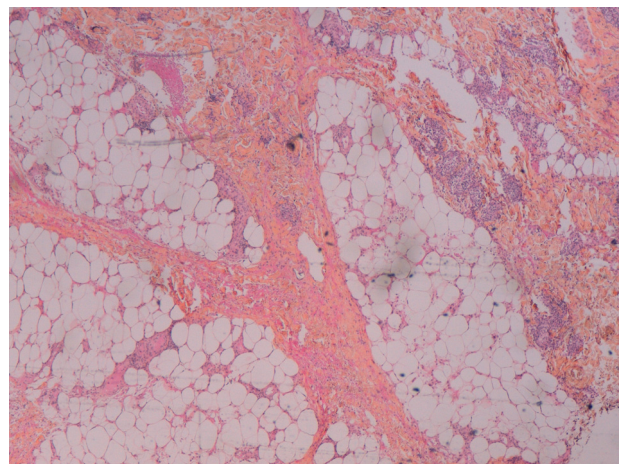


Figure 3. Biopsie d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES : aspect d'hypodermite septale sans atteinte lobulaire, avec élargissement des septums, sans vascularite.

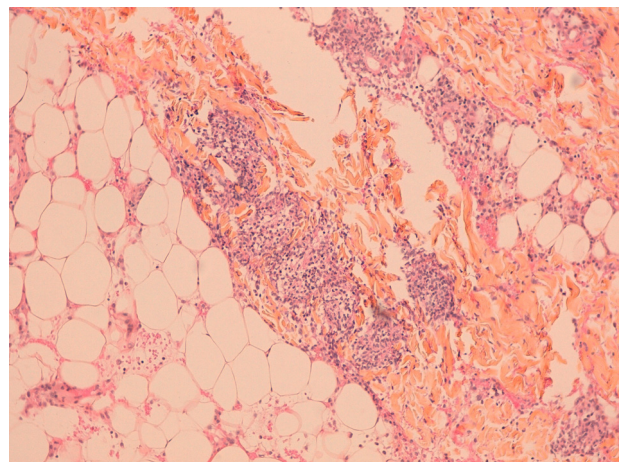


Figure 4. Biopsie d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES : infiltrat inflammatoire au sein d'un septum, constitué de polynucléaires neutrophiles, quelques histiocytes et lymphocytes.

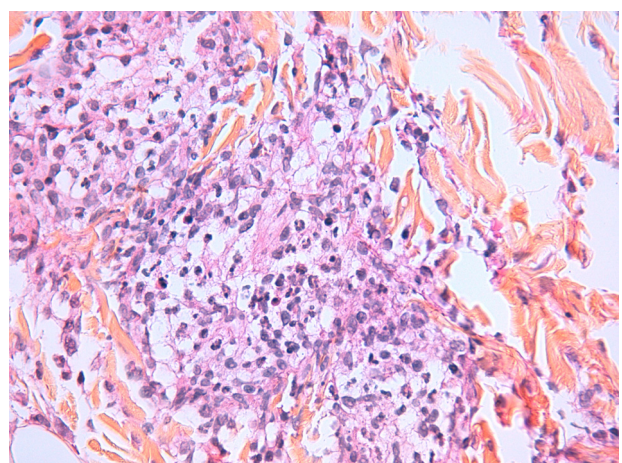


Figure 5. Biopsie d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES : éléments inflammatoires avec polynucléaires neutrophiles, histiocytes et quelques lymphocytes groupés en amas.

tique vers une autre cause. Une sarcoïdose était éliminée devant la normalité du bilan phosphocalcique, du dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la radiographie pulmonaire. De même, au vu de l'interrogatoire, de l'anergie au test tuberculinique et de la radiographie pulmonaire, une primo-infection tuberculeuse paraissait improbable. Une infection à streptocoque bêta-hémolytique avait été éliminée en l'absence d'argument clinique et taux d'anticorps anti-streptolysine et anti-streptodornase normal. En l'absence d'argument clinique, les autres infections bactériennes comme la leptospirose, la toxoplasmose, la maladie des griffes du chat, n'ont pas été recherchées. La coproculture standard n'avait pas trouvé de bactérie pathogène et permettait ainsi d'éliminer une yersiniose. De même, la clinique et l'interrogatoire permettaient d'éliminer le diagnostic d'entéropathie inflammatoire. Il n'y avait pas d'argument clinique ni biologique pour une infection virale et les PCR virales (EBV, CMV, VIH, VHB, VHC) étaient toutes négatives. La clinique, l'hémogramme et l'électrophorèse des protéines sériques étaient normaux et écartaient le diagnostic d'hémopathie maligne. Le diagnostic d'hypodermite induite par la TC était retenu. Compte tenu de l'enjeu thérapeutique, le traitement par D+T était maintenu en diminuant la posologie (D 100mg/j et T 1,5mg/j), en l'associant à une corticothérapie orale (20 puis 10mg/j) pendant dix jours et à une contention veineuse élastique des membres inférieurs. L'hypodermite régressait en deux semaines. Les doses D+T restaient inchangées avec une bonne réponse initiale (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides ou RECIST – 84 % à deux mois). La TC était finalement arrêtée plusieurs mois après pour progression de la maladie métastatique.

Méthodes

Devant l'absence de prise en charge à ce jour codifiée de l'hypodermite induite par une TC, nous avons réalisé une revue complète de l'ensemble des cas décrits dans la littérature anglophone. La recherche des cas a été réalisée via le moteur de recherche PubMed en croisant différents termes (« anti-BRAF », « anti-MEK », « Vemurafenib », « Cobimetinib », « Dabrafenib », « Trametinib », « Encorafenib », « Binimetinib » et leurs associations) avec les termes de « panniculitis » et « erythema nodosum ».

L'analyse des données a, par la suite, été réalisée de manière purement descriptive.

Résultats

La littérature de langue anglaise rapporte à ce jour 61 observations d'hypodermite induites par BRAFi±MEKi dont l'ensemble des caractéristiques est détaillé dans le [Tableau S1 \[voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article\]](#). Parmi ces 61 patients, 53 cas ont pu être analysés, après exclusion des 8 cas issus de l'étude de Choy et al. pour lesquels des données essentielles, notamment épidémiologiques dont le type de TC, étaient manquantes [5]. L'analyse descriptive de ces 53 cas est rapportée dans le [Tableau 1](#). L'âge médian

de survenue de ces 53 hypodermes sous TC était de 45 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 71 ans et un sexe-ratio H/F de 0,51. Quatre-vingt-un pour cent des cas étaient survenus sous monothérapie BRAFi : 38 cas (72 %) sous vémurafénib et 5 cas (9 %) sous dabrafénib. Un seul cas est attribuable à un MEKi en monothérapie [6]. Les autres cas étaient rapportés avec les trois associations de BRAFi et MEKi. Les délais de survenue après instauration de la TC s'étendaient de 1 à 480 jours, avec une médiane d'apparition de 30 jours. Cliniquement, l'atteinte des membres inférieurs était quasi systématique. L'hypodermite s'accompagnait parfois d'arthralgies, de fièvre et rarement d'une autre éruption cutanée. L'analyse des biopsies cutanées montrait une majorité d'hypodermes lobulaires (62 % des cas), avec des chiffres semblables sous vémurafénib seul ou sous association BRAFi et MEKi. L'infiltrat associé était le plus souvent neutrophilique (dans 51,7 % des cas). De rares infiltrations atypiques étaient rapportées, à type de lichen, d'infiltrat chronique et dense ou encore de granulomatose. Enfin, l'hypodermite était associée à une vascularite dans 25,7 % des cas.

Sur le plan thérapeutique, une majorité des hypodermes rapportées était traitée à l'aide d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Les autres traitements parfois utilisés étaient une corticothérapie générale (orale ou intraveineuse) ou une antibiothérapie. Aucun traitement spécifique n'était prescrit dans 26,1 % des cas.

L'évolution de l'hypodermite, selon la poursuite ou non de la TC, est rapportée dans la [Fig. 6](#). L'hypodermite a été responsable d'un arrêt définitif de la TC, sur décision médicale ou à la demande du patient, chez 5 patients soit 9,6 % des cas, dont 1 cas où l'inhibiteur de MEK seulement a été stoppé (n° 51). L'information concernant les lignes thérapeutiques oncologiques antérieures n'était précisée que pour 17 patients des 53 cas publiés. Parmi ces 17 cas, 10 étaient traités par inhibiteur de BRAF±inhibiteur de MEK en première ligne et 7 avaient reçu une ligne antérieure d'immunothérapie, dont 4 un anti-CTLA4 (« *cytotoxic T-lymphocyte associated protein* ») et 3 un analogue de l'interleukine 2.

Discussion

Les hypodermes sous TC concernent majoritairement des sujets jeunes, avec une prédominance féminine. Les délais d'apparition après introduction de la TC sont variables, jusqu'à plus d'un an après le début du traitement, avec cependant la moitié des cas survenant dans le premier mois. Par conséquent, la TC reste imputable devant toute hypodermite survenue sous traitement, quel que soit le délai d'apparition. Aucune observation d'hypodermite n'a été décrite à ce jour après l'arrêt de la TC. Enfin, il est intéressant de noter que ce phénomène n'est pas spécifique au mélanome puisque des cas d'hypodermes ont été rapportés sous vémurafénib chez des patients suivis pour glioblastome cérébral ou leucémie myéloïde chronique [7,8]. Ces hypodermes survenant sous BRAFi±MEKi n'ont pas de spécificité clinique : il s'agit de nouures inflammatoires, prédominant sur les membres inférieurs. Les signes associés les plus fréquents sont les arthralgies et la fièvre.

Tableau 1 Analyse des 53 cas d'hypodermes sous inhibiteur de BRAF ± inhibiteur de MEK au cours d'un mélanome métastatique^{a,b} décrits de la littérature de langue anglaise.

Variables épidémiologiques	Sexe (n : 53)	66 % de femmes 34 % d'hommes
	Age (n : 53)	Médiane : 45 ans (de 16 à 71 ans) Femmes : médiane 45 ans (de 16 à 70 ans) Hommes : médiane 41,5 ans (de 19 à 71 ans)
	Type de TC (n = 53)	38 cas (71,7 %) vémurafénib seul 7 cas (13,2 %) dabrafénib et tramétinib 5 cas (9,4 %) dabrafénib seul 2 cas (3,8 %) vémurafénib et cobimétinib 1 cas (1,9 %) encorafénib et binimétinib
	Délai de survenue de la panniculite (n = 53)	Médiane : 30 jours (1 à 480 jours) Moyenne = 58,1 jours Sous vémurafénib seul (n = 38) : médiane : 30 jours (de 1 à 480 jours) ; moyenne : 58 jours Patients sous thérapie combinée BRAFi et MEKi (n = 10) : médiane : 28 jours (de 7 à 195 jours) ; moyenne : 68 jours
Variables cliniques	Localisation de la panniculite (n = 50)	Atteinte des membres inférieurs : 98 % des cas Atteinte des membres supérieurs : 46 % des cas Autres (fesses, thorax, abdomen) : 16 % des cas
	Signes cliniques associés (n = 53)	Arthralgies chez 47 % des cas Aucun chez 36 % des cas Fièvre chez 17 % des cas Autre atteinte cutanée chez 7,5 % des cas (2 cas d'éruption morbilliforme, 1 cas de rash cutané)
Variables histologiques	Type histologique de panniculite (n = 29)	62 % lobulaires ; 24 % septo-lobulaires, 14 % septales Sous vémurafénib seul (22 patients ^c) 63,6 % lobulaire ; 27,3 % septo-lobulaires ; 9,1 % septale Patients sous thérapie combinée BRAFi et iMEKi (5 patients ^c) 60 % lobulaire ; 40 % septale, 0 % septo-lobulaires
	Infiltrat cellulaire (n = 29)	52 % neutrophilique ; 28 % mixte ; 10 % lymphocytaire Autres : infiltrat chronique dense, granulomateux
Traitement et évolution de l'hypodermite	Vascularite (n = 35)	26 % des cas
	Traitement de l'hypodermite (n = 46)	Traitement topique : 26 % AINS per os : 46 % Corticothérapie générale (per os ou injectable) : 25 % Antibiotiques : 7 % Aucun traitement spécifique : 26 %
	Concernant la TC (n = 52)	Suspension temporaire dans 23 % des cas Poursuite de la TC dans 77 % des cas
	Évolution de l'hypodermite (n = 52)	Si TC poursuivie (n = 40) : À pleine dose (n : 36) : Persistance de l'hypodermite dans 13,9 % des cas ; régression de l'hypodermite dans 80 % des cas avec récurrence dans 31 % des cas À doses diminuées (n : 4) : Régression de l'hypodermite dans 100 % des cas avec 25 % de récurrence ultérieure Si TC est suspendue temporairement (n = 12) : Régression de l'hypodermite dans 100 % des cas (n : 10 avec 2 données manquantes) mais récurrence dans 60 % des cas

TC : thérapie ciblée ; n = nombre de cas ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BRAFi : inhibiteur de BRAF ; MEKi : inhibiteur de MEK.

^a Soixante et un cas décrits au total dans la littérature anglaise, mais 8 ont dû être retirés car aucune information disponible les concernant.

^b Pour chaque calcul, exclusion de patients pour lesquels les données n'étaient pas disponibles.

^c Nombre de patients pour lesquels les données concernant le type histologique de panniculite étaient disponibles.

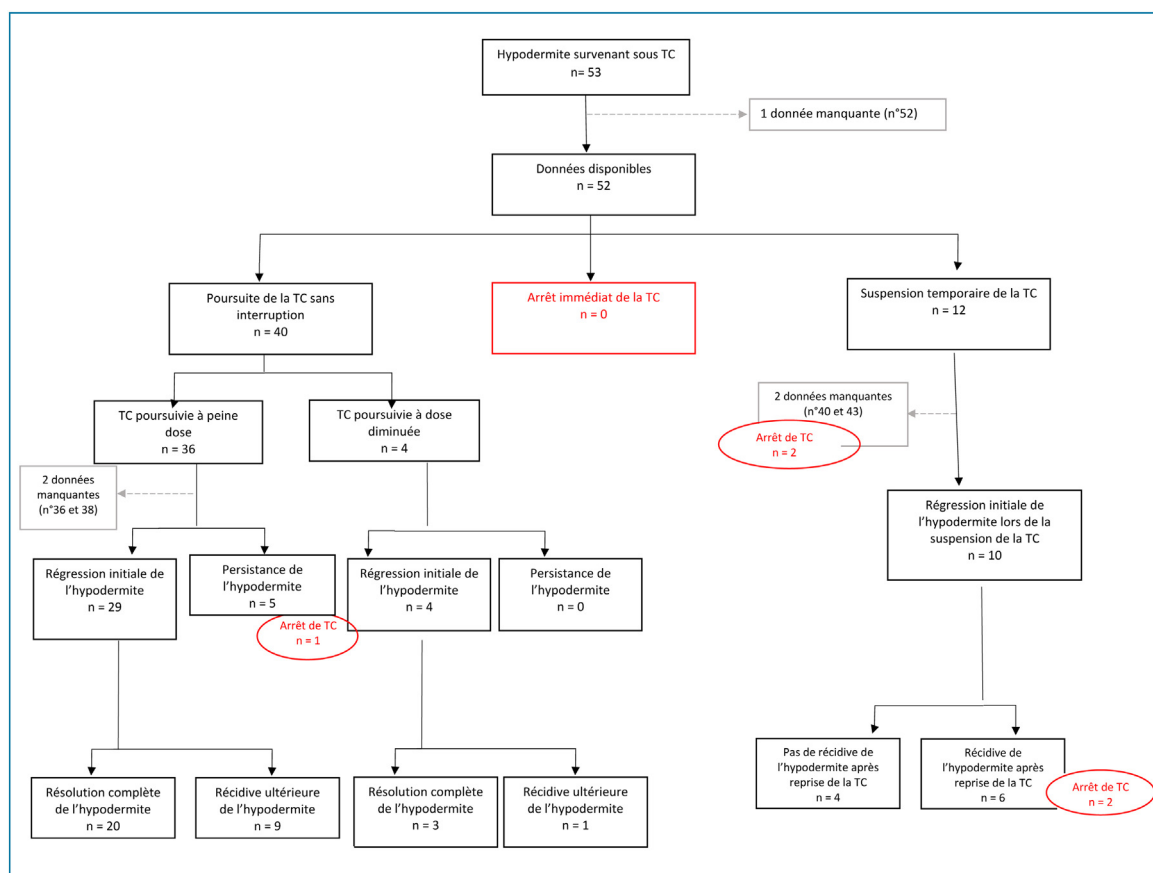


Figure 6. Évolution de l'hypodermite en fonction de l'arrêt ou non de la thérapie ciblée.

Sur le plan histologique, les hypodermites rapportées sont majoritairement lobulaires, plus rarement septales ou mixtes. L'infiltrat associé est le plus souvent mixte. Choy et al. avaient suggéré que l'infiltrat cellulaire était potentiellement lié à l'âge des lésions au moment de la biopsie, avec un infiltrat devenant lymphocytaire en cas de biopsie tardive [5]. Pour confirmer ou non cette hypothèse, il faudrait connaître le délai entre l'apparition de l'hypodermite et la réalisation de la biopsie, ce qui n'est pas précisé dans la plupart des cas rapportés. La biopsie cutanée permet de confirmer l'hypodermite, mais ne permet pas d'en connaître l'étiologie et notamment de la relier à une cause médicamenteuse. Elle reste cependant indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels, en particulier une localisation secondaire cutanée du mélanome, ce d'autant qu'une fixation au TEP scanner par l'hypodermite est possible [9–12].

La physiopathologie de ces hypodermites reste à ce jour mal comprise. En 2012, Zimmer et al. ont émis l'hypothèse que l'hypodermite serait liée à une réaction inflammatoire systémique en réponse à la TC ou au mélanome, expliquant la survenue de symptômes systémiques parfois associés [3]. L'inhibition du BRAF, par une amélioration de l'expression des gènes de mélanome, pourrait faciliter la cytotoxicité des lymphocytes T [13]. Les résultats des études de Consoli et de Ben-Betzalel montrent que la survenue d'une hypodermite au cours d'une TC est associée à un pronostic favorable avec un risque de progression moindre [6, 14].

Une autre hypothèse énoncée par Uneo et al., moins probable, implique une hyperactivation de la voie des MAP kinases dans les polynucléaires neutrophiles ou une dysrégulation et une anomalie de migration des polynucléaires neutrophiles [15]. Enfin, il a été émis l'hypothèse que l'administration préalable d'immunothérapie pouvait intervenir dans la survenue d'une hypodermite sous TC. Cependant, l'analyse des 17 observations de la littérature va plutôt à l'encontre de cette idée puisque la majorité des patients n'avait bénéficié d'aucune ligne d'immunothérapie antérieure. Concernant l'imputabilité de la TC, il est assez clair que ces hypodermites sont essentiellement dues aux BRAFi, puisque 81 % des cas rapportés sont survenus sous BRAFi. Au sein de ces cas, 88 % sont apparus sous monothérapie et 12 % sous combinaison à un MEKi. Cette différence pourrait certes s'expliquer par un biais de publication. Elle pourrait aussi refléter le fait que l'ajout d'un MEKi, comme pour d'autres effets secondaires survenant sous BRAFi, tels que les carcinomes ou l'hyperkératose, réduise le risque de survenue d'une hypodermite.

D'autre part, les BRAFi n'ont probablement pas tous le même pouvoir inducteur d'hypodermite. En effet, 75 % des cas sont survenus sous vémurafénib, 23 % sous dabrafénib et 2 % sous encorafénib. Même si ces différences peuvent aussi être dues à un biais de publication du fait d'une commercialisation et d'une utilisation du vémurafénib antérieures aux autres molécules, le vémurafénib semble plus fréquemment pourvoyeur d'hypodermes que les autres

BRAFⁱ. Degen et al. ont rapporté l'observation d'une patiente (n° 14) ayant reçu du dabrafénib avec une bonne tolérance puis ayant fait une hypodermite sous vémurafénib [16]. Dans la littérature, un seul cas d'hypodermite est clairement imputable aux MEKⁱ [17]. Il s'agit d'une patiente (n° 51) ayant développé une hypodermite sous vémurafénib et cobimétinib avec disparition de l'hypodermite à l'arrêt du cobimétinib puis récurrence lors de l'introduction d'un autre MEKⁱ, le tramétinib.

La prise en charge des hypodermes induites par les TCs varie considérablement d'une publication à l'autre. La TC a été poursuivie malgré l'hypodermite dans la majorité des cas (77 %) et suspendue temporairement chez 23 % des patients (Tableau 1, Fig. 6).

Parmi les patients chez lesquels la TC a été poursuivie, l'hypodermite a régressé dans 82,5 % des cas, avec une récurrence ultérieure dans 30 % des cas. Le fait de poursuivre la TC à doses pleines ou diminuées ne semble pas modifier le cours évolutif de l'hypodermite.

Parmi les patients pour lesquels la TC a été temporairement arrêtée, l'hypodermite a toujours régressé lors de cet arrêt et récidivé ultérieurement dans 60 % des cas. Cette stratégie ne semble donc pas pertinente. Concernant le traitement symptomatique de cette hypodermite, les principaux traitements utilisés sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, la corticothérapie systémique et des traitements topiques. L'analyse de la littérature ne permet pas de définir si une stratégie est plus efficace qu'une autre. Par ailleurs, certaines séries tendent à montrer que la survenue d'une hypodermite pourrait constituer un marqueur de bonne réponse au traitement anticancéreux [4,6,18].

Au vu de l'ensemble de ces résultats et en se basant sur un premier algorithme apporté par Mossner et al. en 2015 [19], nous proposons ce jour un nouvel algorithme de prise en charge, rapporté dans la Fig. 7.

En conclusion, la survenue d'une hypodermite sous BRAFⁱ ± MEKⁱ doit faire suspecter une origine médicamenteuse en lien avec la TC, après réalisation d'un bilan

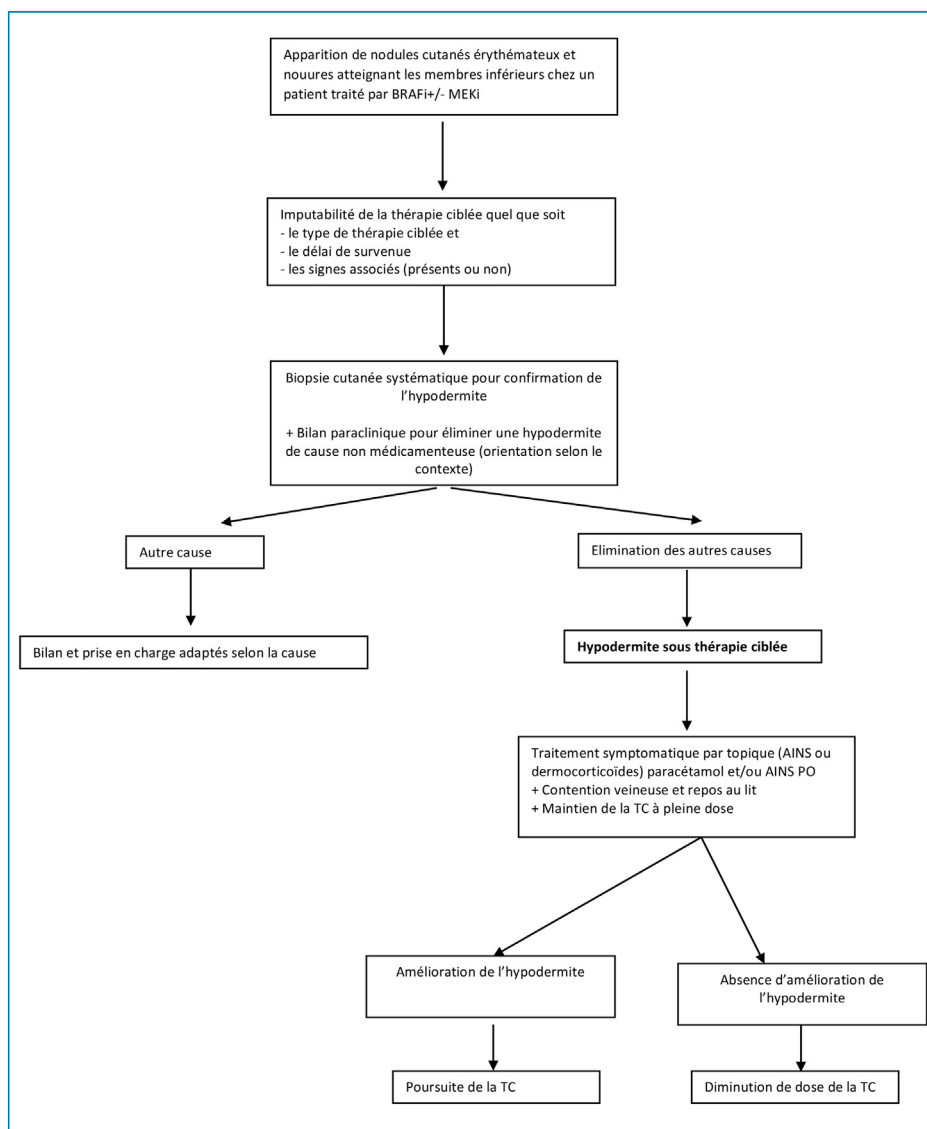


Figure 7. Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypodermite survenant sous BRAFⁱ ± MEKⁱ dans le cadre d'un mélanome métastatique.

étiologique complet. La biopsie, bien que non spécifique, reste indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels. Du fait d'une utilisation croissante des TCs, sa connaissance par les dermatologues et anatomo-pathologistes est indispensable pour ne pas entraîner un arrêt de traitement injustifié. Sa prise en charge doit rester symptomatique dans la majorité des cas, adaptée à chaque patient. La rémission est la règle, malgré le maintien de la TC.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Tableau S1) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.07.013> [3,5,6,11,12,14–19,20–29].

Déclaration de liens d'intérêts

C.F. reçoit des invitations en qualité d'auditeur pour des conférences à Novartis, et est investigatrice pour BMS Roche et Novartis. B.D. est investigatrice pour des essais cliniques conduits par les laboratoires Roche, Novartis et Bristol-Myers-Squibb. G.Q. est consultante pour les laboratoires Novartis, Roche, MSD et Bristol-Myers-Squibb ; est invitée en qualité d'auditrice pour des congrès par les laboratoires Novartis, MSD et Bristol-Myers-Squibb ; et investigatrice pour des essais cliniques conduits par les laboratoires Roche, Novartis et Bristol-Myers-Squibb. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, Lorusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:221–36.
- [2] Hwang SJE, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events of new anti-melanoma therapies: classification and management. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:6–16.
- [3] Zimmer L. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management. *Arch Dermatol* 2012;148:357–61.
- [4] Infante J, Falchook G, Lawrence D, Weber JS, Kefford RF, Bendell JC, et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *J Clin Oncol* 2011;29:CRA8503.
- [5] Choy B, Chou S, Anforth R, Fernández-Peñas P. Panniculitis in patients treated with BRAF inhibitors: a case series. *Am J Dermatopathol* 2014;36:493–7.
- [6] Consoli F, Manganoni AM, Grisanti S, Petrelli F, Venturini M, Rangoni G, et al. Panniculitis and vitiligo occurring during BRAF and MEK inhibitors combination in advanced melanoma patients: potential predictive role of treatment efficacy. *PLoS One* 2019;14:e0214884.
- [7] West ES, Williams VL, Morelli JG. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis in a child with a brainstem glioma. *Pediatr Dermatol* 2015;32:153–4.
- [8] Vance SL, Singer HM, Silvers D, Husain S, Kabigting F. Delayed-onset vemurafenib-induced panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;3:384–6.
- [9] Piérard GE. Melanophagic dermatitis and panniculitis. A condition revealing an occult metastatic malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1988;10:133–6.
- [10] Cotton J, Armstrong DJ, Wedig R, Hood AF. Melanoma-in-transit presenting as panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:876–8.
- [11] Broski SM, Moran EK, Glazebrook KN, Nathan MA. BRAF inhibitor-induced panniculitis: appearance on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:e149–51.
- [12] Chaminade A, Conte H, Jouary T, Fauconneau A, Darrigade A-S, Beylot-Barry M, et al. BRAF inhibitors-induced panniculitis: a cutaneous side effect mimicking subcutaneous melanoma metastasis. *J Eur Acad Dermatol* 2015;29:392–3.
- [13] Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, Cooper ZA, Lezcano C, Ferrone CR, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favourable tumour microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:1225–31.
- [14] Ben-Betzalel G, Baruch EN, Boursi B, Steinberg-Silman Y, Asher N, Shapira-Frommer R, et al. Possible immune adverse events as predictors of durable response to BRAF inhibitors in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2018;101:229–35.
- [15] Ueno M, Namiki T, Inui K, Hanafusa T, Miura K, Yokozeki H. Neutrophilic panniculitis with vasculitis in a melanoma patient treated with vemurafenib: a case report and its management. *Int J Dermatol* 2017;56:e163–5.
- [16] Degen A, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. Erythema nodosum in a patient undergoing vemurafenib therapy for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol* 2013;23:118.
- [17] Negulescu M, Deilhes F, Sibaud V, Tournier E, Lamant L, Boulinguez S, et al. Panniculitis associated with MEK inhibitor therapy: an uncommon adverse effect. *Case Rep Dermatol* 2017;9:80–5.
- [18] Monfort JB, Pagès C, Schneider P, Neyns B, Comte C, Bagot M, et al. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis. *Melanoma Res* 2012;22:399–401.
- [19] Mössner R, Zimmer L, Berking C, Hoeller C, Loquai C, Richtig E, et al. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: report on 16 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol* 2015;29:1797–806.
- [20] Novoa RA, Honda K, Koon HB, Gerstenblith MR. Vasculitis and panniculitis associated with vemurafenib. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e271–2.
- [21] Maldonado-Seral C, Berros-Fombella JP, Vivanco-Allende B, Coto-Segura P, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Vemurafenib-associated neutrophilic panniculitis: an emergent adverse effect of variable severity. *Dermatol Online J* 2013;19:16.
- [22] Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop J, Gore M, Larkin J, Fearfield L. Erythema nodosum-like panniculitis in patients with melanoma treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2013;31:e320–1.
- [23] Kim GH, Levy A, Compoginis G. Neutrophilic panniculitis developing after treatment of metastatic melanoma with vemurafenib: neutrophilic panniculitis after vemurafenib. *J Cutan Pathol* 2013;40:667–9.
- [24] Villani AP, Zaharia D, Dalle S, Depaepe L, Balme B, Thomas L. Vemurafenib-induced panniculitis. *Eur J Dermatol* 2013;23:258–60.
- [25] Galliker NA, Murer C, Kamarashev J, Dummer R, Goldinger SM. Clinical observation of panniculitis in two patients with BRAF-mutated metastatic melanoma treated with a combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor. *Eur J Dermatol* 2015;25:177–80.
- [26] Ramani NS, Curry JL, Kapil J, Rapini RP, Tetzlaff MT, Prieto VG, et al. Panniculitis with necrotizing granulomata in a patient on BRAF inhibitor (Dabrafenib) therapy for metastatic melanoma. *Am J Dermatopathol* 2015;37:e96–9.

- [27] Vázquez-Osorio I, Sánchez-Aguilar MD, García-Rodiño S, Suárez-Peñaranda JM, Aliste C, Vázquez-Veiga H. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis: a new case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2016;38:e93–6.
- [28] Ferreira J, Toda-Brito H, Moura MC, Sachse MF, Costa-Rosa J. BRAFi-associated panniculitis – an emerging side effect with a variable histological picture: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2017;44:307–9.
- [29] Dimitriou F, Frauchiger AL, Urosevic-Maiwald M, Naegeli MC, Goldinger SM, Barysch M, et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Res* 2018;28:230–6.

NOM : **PIROTH**

PRENOM : **Marie**

TITRE DE THESE : Hypodermite sous inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK dans la prise en charge du mélanome métastatique: description, prise en charge et étude de la réponse thérapeutique associée

RESUME

Les inhibiteurs de BRAF (BRAFi) et de MEK (MEKi) ont révolutionné la prise en charge du mélanome au stade avancé. Cependant, il n'existe toujours pas de marqueur clinique ou biologique fiable permettant de prédire une réponse durable et/ou discuter un arrêt de traitement. Parmi leurs effets indésirables, la survenue d'une hypodermite serait possiblement associée à une meilleure survie, mais cette hypothèse n'a jamais été spécifiquement étudiée.

Dans une étude rétrospective monocentrique menée entre 2014 et 2019, 10 patients atteints d'un mélanome avancé et ayant développé une hypodermite sous BRAFi +/- MEKi ont été associés à 26 contrôles selon la méthode de l'exact matching à ratio variable.

Ce travail de thèse est le premier à étudier et à démontrer l'absence de corrélation entre survenue d'une hypodermite sous BRAFi +/- MEKi et la survie des patients atteints de mélanome métastatique. Une revue systématique de l'ensemble des cas rapportés dans la littérature de langue anglaise a également été réalisée afin de mieux connaître et reconnaître cet effet indésirable, pour optimiser sa prise en charge en pratique et éviter, notamment les arrêts ou suspensions de thérapie ciblée injustifiés.

MOTS-CLES

Hypodermite, panniculite, mélanome, inhibiteur de BRAF, inhibiteur de MEK, onco-dermatologie