



HAL
open science

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

M. Piroth, C. Frénard, J. Eugène-Lamer, B. Dreno, G. Quéreux

► **To cite this version:**

M. Piroth, C. Frénard, J. Eugène-Lamer, B. Dreno, G. Quéreux. Hypodermite sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK : revue de la littérature à partir d'une nouvelle observation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147, pp.833 - 841. 10.1016/j.annder.2020.07.013 . hal-03492958

HAL Id: hal-03492958

<https://hal.science/hal-03492958>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

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. Piroth¹, C. Frénard², J. Eugène-Lamer³, B. Dreno², G. Quéreux^{2*}

¹ Service de dermatologie, CHU, Nantes, France

² Service de dermatologie, CIC 1413, CRCINA, CHU Nantes, Université de Nantes, Nantes France

³ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier Universitaire Hôtel Dieu, Nantes, France.

*** Auteur correspondant.**

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

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

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

Abréviations :

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

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 ont 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 hypoderme des jambes et des avant-bras susceptible d'avoir été induite 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 (vemurafenib surtout), mais également 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, 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 hypoderme 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.

Mots Clés : mélanome, thérapie ciblée, anti-BRAF, anti-MEK, hypoderme

Abstract

Introduction - BRAF inhibitors +/- MEK inhibitors can cause hypodermitis. 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 hypodermitis 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 hypodermitis 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 – 53 cases of hypodermitis during BRAF+/-MEK inhibition therapy were analyzed. 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 hypodermitis 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.

Keywords: melanoma, targeted therapy, anti-BRAF, anti-MEK, panniculitis

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 du mélanome, 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 [1,2,3].

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 rapportés 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. 1,2). Ces lésions étaient chaudes, douloureuses, sur fond érythémateux, associées à des arthralgies, une asthénie et des œdèmes. L'histologie retrouvait une hypodermite septale sans atteinte lobulaire, sans granulome, avec un infiltrat neutrophilique (Fig. 3, 4 et 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

anamnestique vers une autre cause. Une sarcoidose était éliminée devant la normalité du bilan phosphocalcique, du dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la radiographie pulmonaire et devant une anergie à l'intradermoréaction à la tuberculine. 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 un dosage des anticorps anti-streptolysine et anti-streptodornase négatif. 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 retrouvé de bactérie 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 plus tard pour progression de la maladie métastatique.

METHODES

Devant l'absence de prise en charge à ce jour codifiée de l'hypodermite induite par une TC, nous avons réalisé une revue récente et 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 », « Vémurafenib », « Cobimétinib », « Dabrafénib », « Tramétinib », « Encorafenib », « Binimétinib » 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 sex-ratio H/F de 0,51. Quatre-vingt-un pour cent des cas étaient survenus sous monothérapie BRAFi : 38 cas (72%) sous vémurafenib 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 histologies cutanées montrait une majorité d'hypodermes lobulaires (62% des cas), avec des chiffres semblables sous vémurafénib seul et/ou sous association BRAFi et MEKi. L'infiltrat cellulaire 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 hypodermites rapportées étaient traitées 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 figure 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 hypodermites sous TC concernent majoritairement des sujets jeunes, avec une prédominance féminine. Les délais d'apparition après introduction de la TC sont vastes, 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, quelle 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'hypodermites ont été rapportés sous vémurafénib chez des patients suivis pour glioblastome cérébral ou leucémie myéloïde chronique [7,8]. Ces hypodermites 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.

Sur le plan histologique, les hypodermites rapportées sont majoritairement lobulaires, plus rarement septales ou mixtes. L'infiltrat cellulaire associé est le plus souvent mixte. Choy *et al* avaient émis l'hypothèse 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 hypodermes 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 hypoderme.

D'autre part, les BRAFi n'ont probablement pas tous le même pouvoir inducteur d'hypoderme. 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 hypoderme sous vémurafénib [16]. Dans la littérature, un seul cas d'hypoderme est clairement imputable aux MEKi [17]. Il s'agit d'une patiente (n°51) ayant développé une hypoderme sous vémurafénib et cobimétinib avec disparition de l'hypoderme 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 TC varie considérablement d'une publication à l'autre. La TC a été poursuivie malgré l'hypoderme dans la majorité des cas (77%) et suspendue temporairement chez 23% des patients (Tableau 1, Fig. 6).

Parmi les patients pour lesquels la TC a été poursuivie, l'hypoderme 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'hypoderme.

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 figure 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 étiologique complet. La biopsie, bien que non spécifique, reste indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels. Du fait d'une utilisation croissante des TC, sa connaissance par les dermatologues et anatomopathologistes 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.

Conflits d'intérêt :

C.F. Conférences : invitations en qualité d'auditeur pour Novartis

Investigatrice pour BMS Roche et Novartis

J.E-L. Aucun conflit d'intérêt

B.D. Investigatrice pour des essais cliniques conduits par les laboratoires Roche, Novartis et Bristol-Myers-Squibb.

G.Q. consultante pour les laboratoires Novartis, Roche, MSD et Bristol-Myers-Squibb ; invitée en qualité d'auditrice pour des congrès par les laboratoires Novartis , MSD et Bristol-Myers-Squibb ; Investigatrice pour des essais cliniques conduits par les laboratoires Roche, Novartis et Bristol-Myers-Squibb.

M.P. Aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

- (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;29:18S: 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 favorable tumor 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;23:118-118.
- (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, Compognis 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;230-6.

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

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 : Analyse histologique d'une biopsie cutanée en fuseau d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES, x 4 : aspect d'hypodermite septale sans atteinte lobulaire, avec élargissement des septa, et sans vascularite.

Figure 4 : Analyse histologique d'une biopsie cutanée en fuseau d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES, x 10 : infiltrat inflammatoire au sein d'un septum, constitué de polynucléaires neutrophiles, quelques histiocytes et lymphocytes.

Figure 5 : Analyse histologique d'une biopsie cutanée en fuseau d'une lésion de la jambe gauche, coloration HES, x 40 : éléments inflammatoires avec polynucléaires neutrophiles, histiocytes et quelques lymphocytes groupés en amas.

Figure 6 : Evolution de l'hypodermite en fonction de l'arrêt ou non de la thérapie ciblée

Figure 7 : Algorithme proposé pour la prise en charge d'une hypodermite survenant sous BRAFi +/- MEKi dans le cadre d'un mélanome métastatique

Tableau 1 : Analyse des 53 cas d'hypodermite sous inhibiteur de BRAF+/- inhibiteur de MEK au cours d'un mélanome métastatique décrits dans la littérature de langue anglaise

Matériel complémentaire :

Tableau S1 : Analyse détaillée des 61 cas d'hypodermes survenues sous thérapie ciblée chez les patients suivis pour un mélanome métastatique, décrits dans la littérature anglophone

Tableau 1 : Analyse des 53 cas d'hypodermite sous inhibiteur de BRAF+/- inhibiteur de MEK au cours d'un mélanome métastatique¹
²décrits de la littérature de langue anglaise. TC : thérapie ciblée ; n = nombre de cas ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BRAFi : inhibiteur de BRAF ; MEKi : inhibiteur de MEK

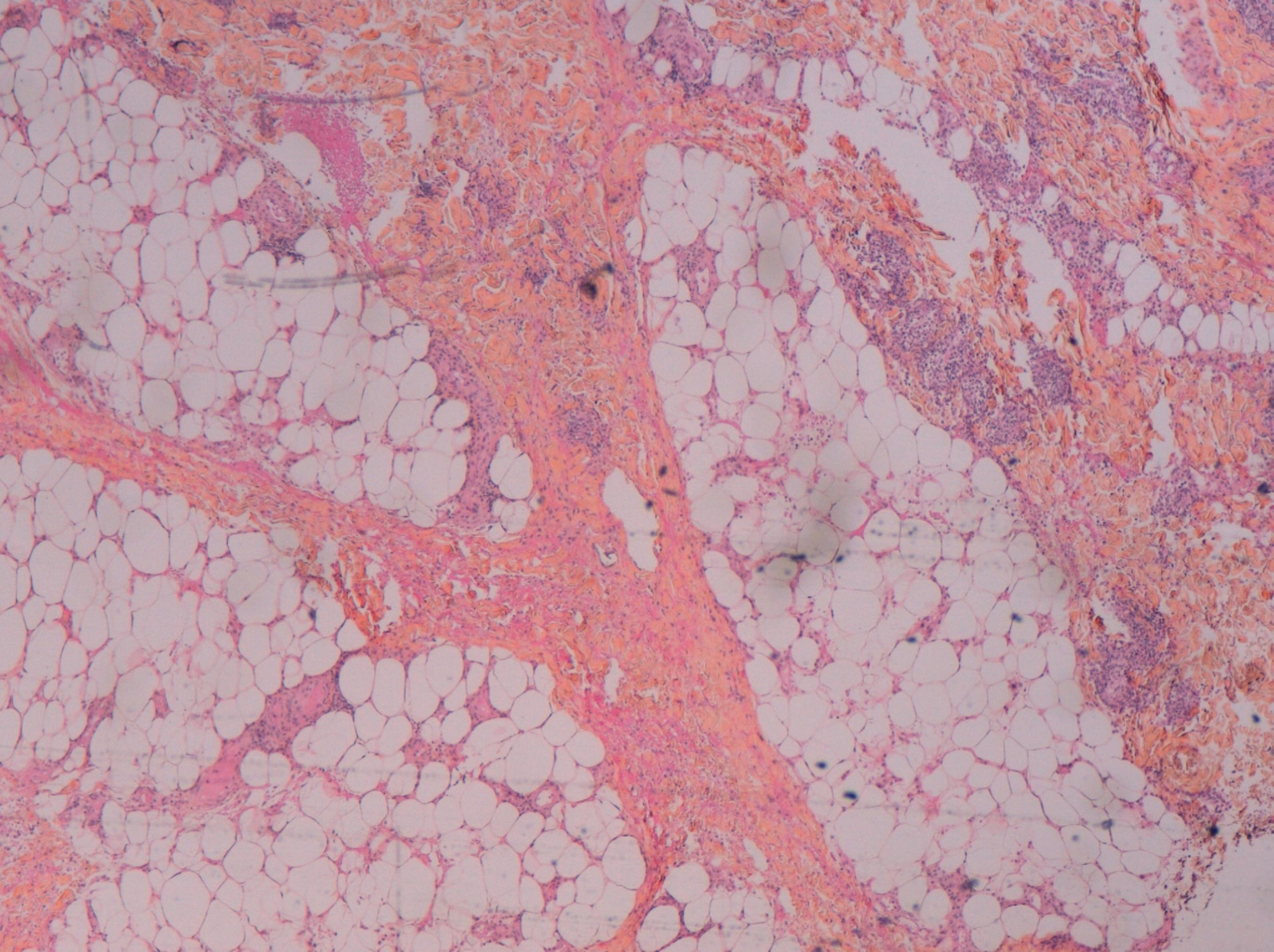
¹ 61 cas décrits au total dans la littérature anglaise mais 8 ont dû être retirés car aucune information disponible les concernant

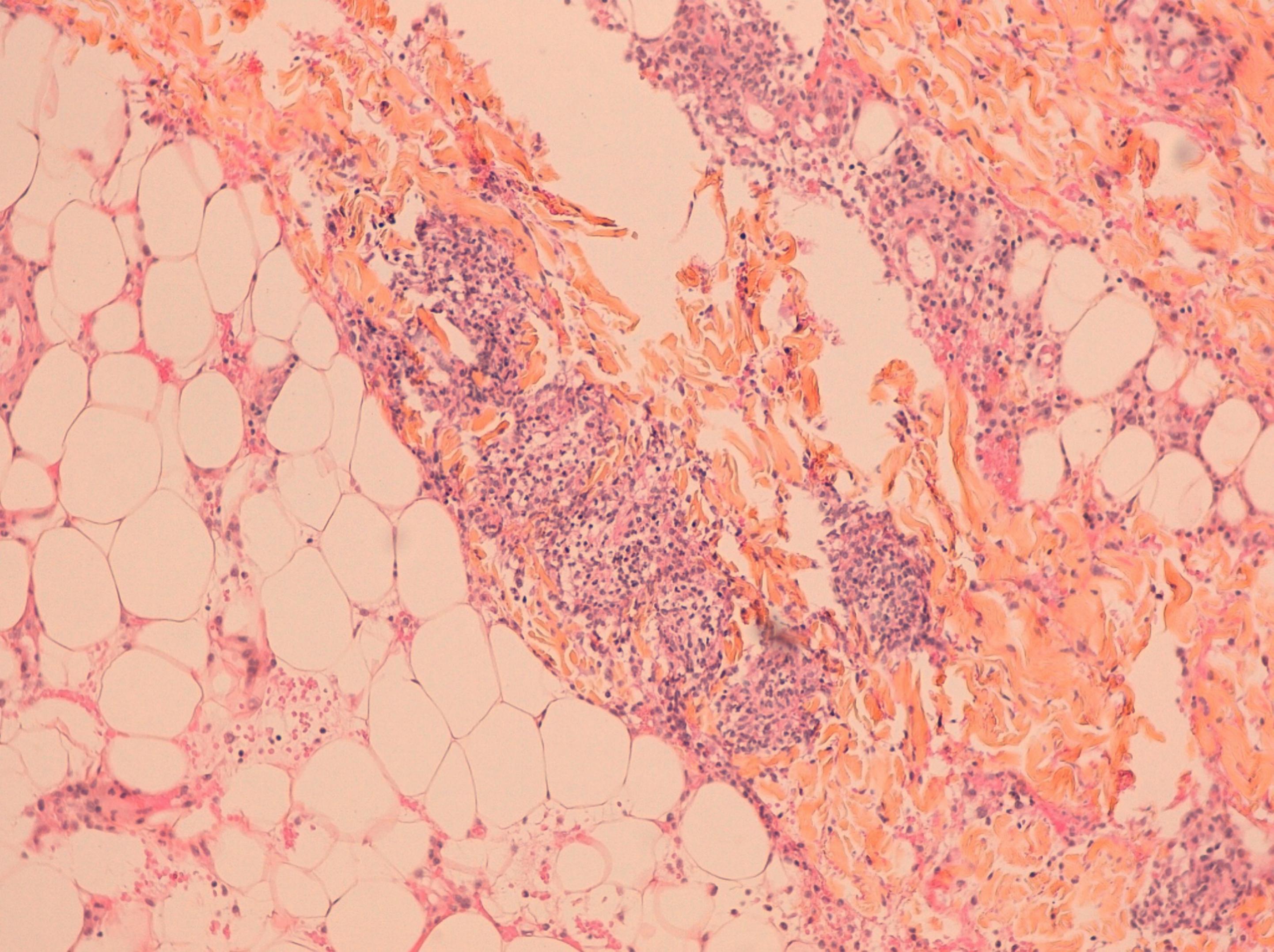
² Pour chaque calcul, exclusion de patients pour lesquels les données n'étaient pas disponibles

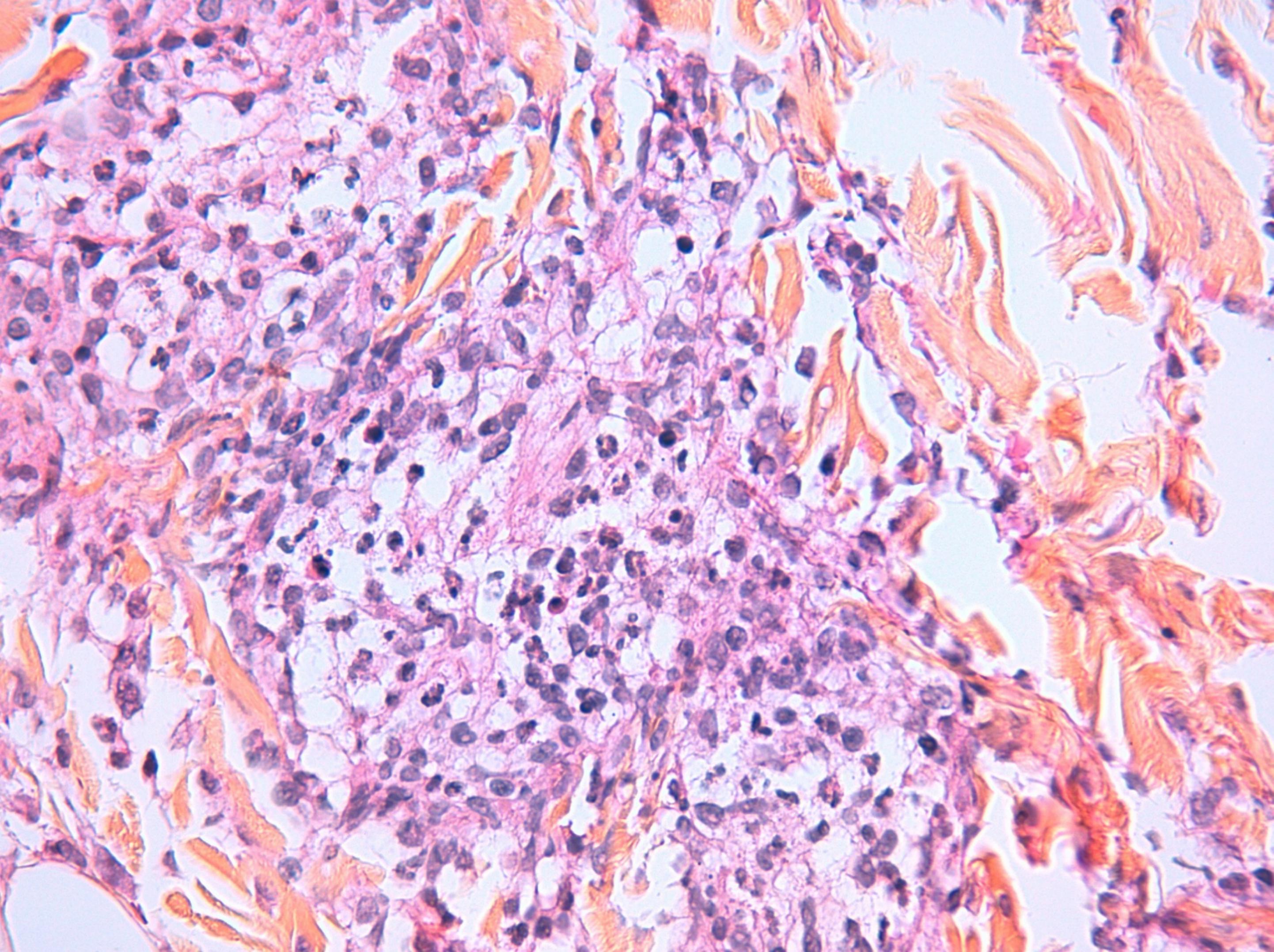
Variables épidémiologiques	Sexe (n :53)	66 % de Femmes 34 % d'Hommes
	Age (n :53)	Médiane : 45 ans (de 16 à 71 ans) <ul style="list-style-type: none"> Femmes : médiane 45 ans (de 16 à 70 ans) Hommes : médiane 41,5 ans (de 19 à 71 ans)
	Type de TC (n =53)	38 cas (71,7 %) Vémurafénib seul 7 cas (13,2%) Dabrafénib et Tramétinib 5 cas (9,4%) Dabrafénib seul 2 cas (3,8%) Vémurafénib et Cobimétinib 1 cas (1,9%) Encorafénib et Binimétinib
	Délag de survenue de la panniculite (n =53)	Médiane : 30 jours (1 à 480 jours) Moyenne = 58,1 jours <ul style="list-style-type: none"> Sous Vemurafenib 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 <ul style="list-style-type: none"> Sous Vemurafenib seul (22 patients³) 63,6 % lobulaire ; 27,3 % septo-lobulaires ; 9,1 % septale Patients sous thérapie combinée BRAFi et iMEKi (5 patients³) 60% Lobulaire ; 40 % septale, 0% septo-lobulaires
	Infiltrat cellulaire (n =29)	52 % neutrophilique ; 28 % mixte ; 10 % lymphocytaire Autres : infiltrat chronique dense, granulomateux
	Vascularite (n =35)	26 % des cas
Traitement et évolution de l'hypodermite	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
	Evolution de l'hypodermite (n =52)	Si TC poursuivie (n=40) : <ul style="list-style-type: none"> A 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 A doses diminuées (n : 4) : Régression de l'hypodermite dans 100% des cas avec 25% de récurrence ultérieure Si TC suspendue temporairement (n =12) : Régression de l'hypodermite dans 100% des cas (n :10 avec 2 données manquantes) mais récurrence dans 60% des cas.

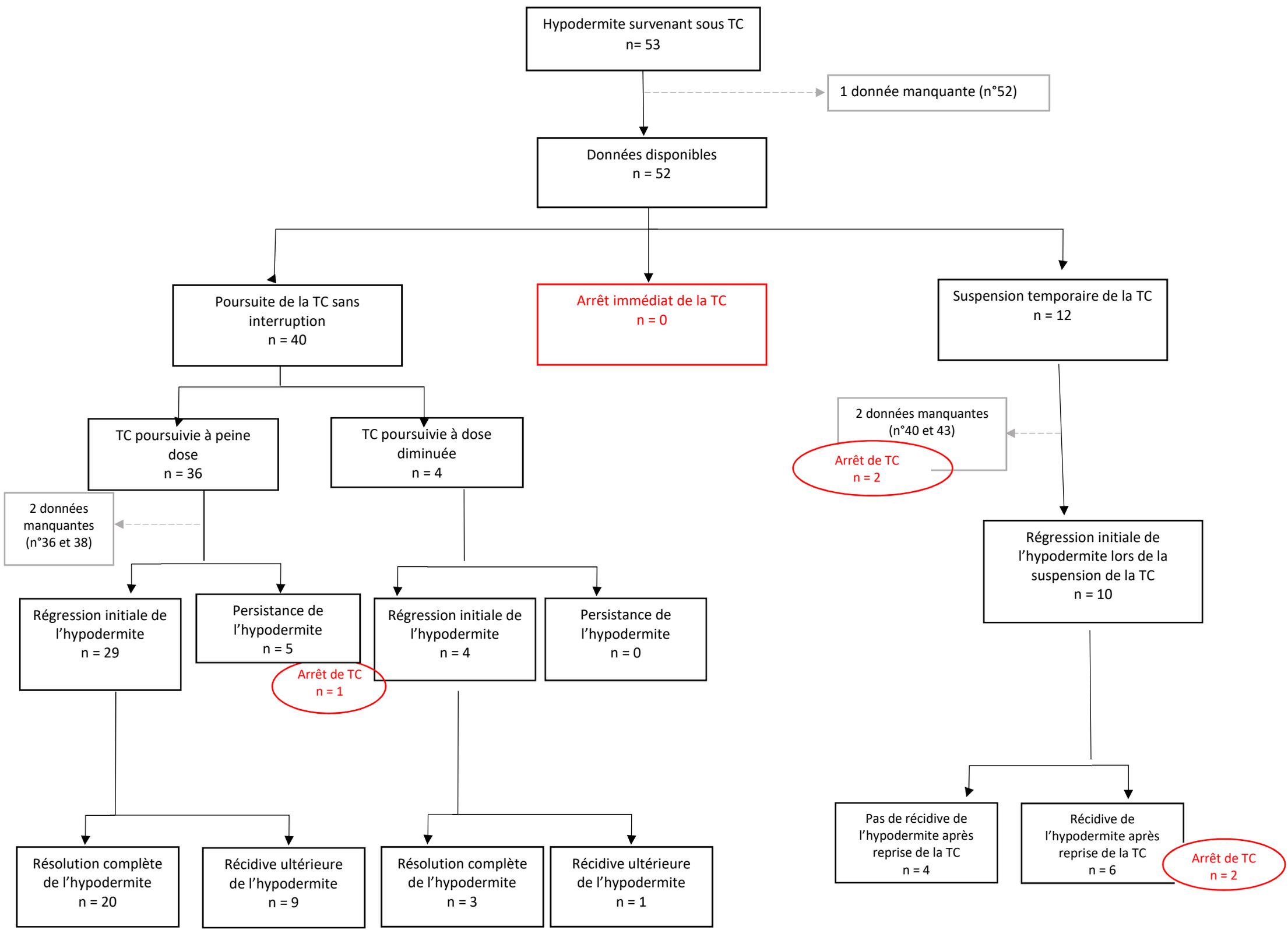












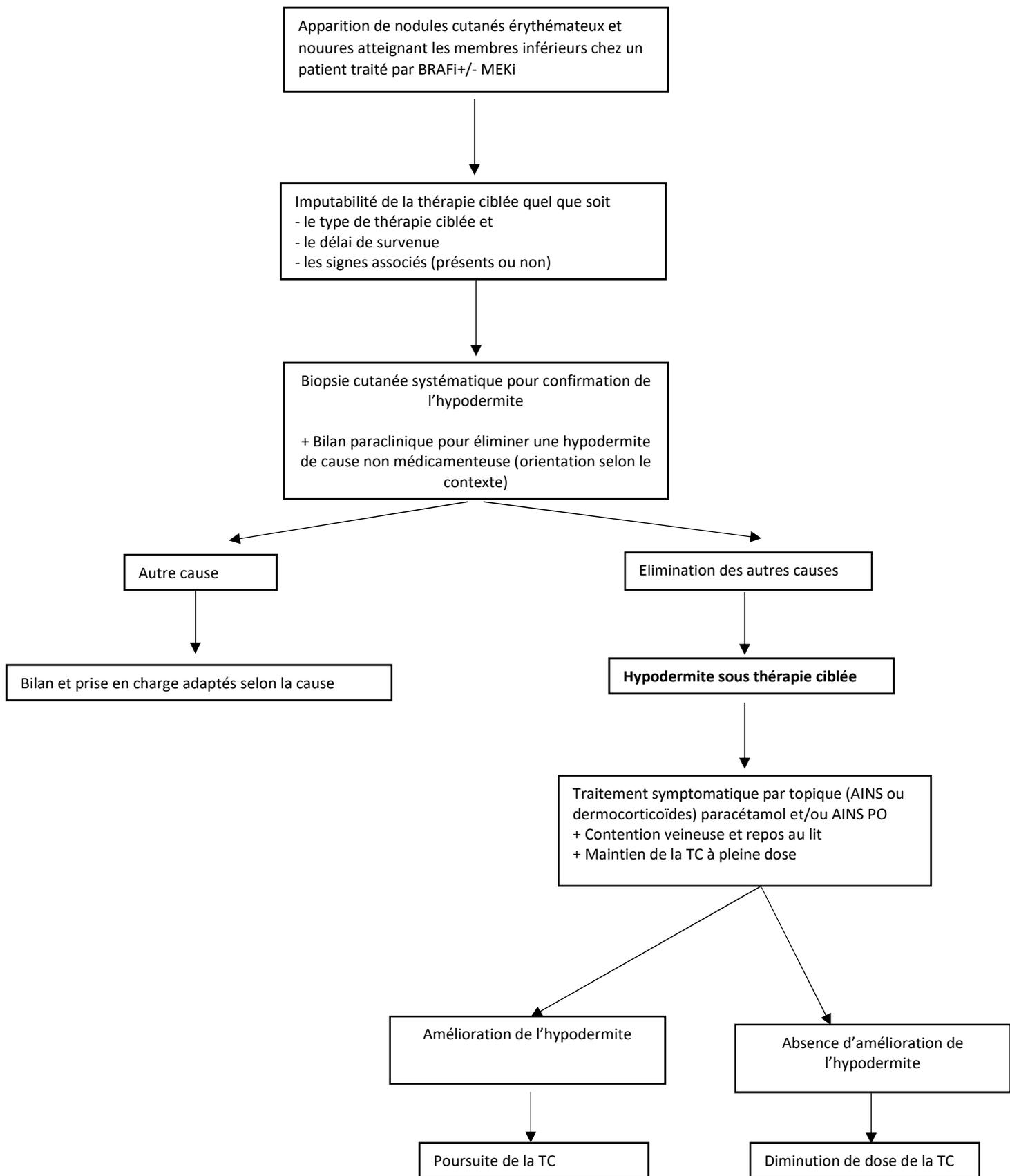


Tableau 1 : Analyse détaillée des 61 cas d'hypodermes survenues sous thérapie ciblée chez les patients suivis pour un mélanome métastatique, décrits dans la littérature anglophone

N° Patient (Ref.)	Sexe	Age (ans)	Thérapie Ciblée	Délai de survenue après traitement (jours)	Localisation de la panniculite	Symptômes associés	Histologie			Traitement	Suspension temporaire thérapie ciblée *	Réduction de dose	Evolution de la panniculite	
							Localisation Vasculature	Infiltrat cellulaire					Réponse initiale Au traitement	Récidive
n° 1 ⁽³⁾	F	44	V	16	MI MS Région fessière	- œdèmes articulaires - arthralgies	Lobulaire	Neutrophilique	Oui	Prednisone PO 1mg/kg pdt 4 jours AINS (indométacine) Dypirone	Oui	Oui (25%)	Oui	Peau : Non Art. : oui
n° 2 ⁽³⁾	F	59	D	49	MI MS	Arthralgies modérées	Septo-lobulaire	Neutrophilique Quelques granulomes	Non	Etoricoxib (AINS)	Non	Non	Oui	Non
n°3 ⁽¹⁸⁾	F	70	V	15	MI	Aucun	Lobulaire	Neutrophilique	Non	Aucun	Non	Non	Oui	Non
n°4 ⁽¹⁸⁾	F	38	V	10	MI MS	Arthralgies	Lobulaire	Neutrophilique	Non	Aucun	Non	Non	Oui	Oui
n°5 ⁽²⁰⁾	F	55	V	7	MI MS	Aucun	Septo-lobulaire	Mixte (neutrophilique et lymphocytaire)	Non	NR	Oui	Oui	Oui	Oui Arrêt définitif du V
n°6 ⁽²⁰⁾	F	55	V	15	MI	Eruption morbilliforme Purpura	NR	Mixte (neutrophilique et lymphocytaire)	Oui	NR	Oui	Oui	Oui	Non
n°7 ⁽²⁰⁾	M	53	V	10	MI	Eruption morbilliforme	NR	NR	Oui	NR	Non	Oui	Oui	Non
n°8 ⁽²¹⁾	F	42	V	14	MI	Aucun	Lobulaire	Neutrophilique		Aucun	Non	Non	Oui	Non
n°9 ⁽²²⁾	F	45	V	37	MI MS	Rash cutané grade 3 Arthralgies + Conjonctivite Photosensibilité	NR	Infiltrat cellulaire inflammatoire (sans précision) dense et chronique	Non	Traitement symptomatique seul Pas de corticothérapie	Oui	Oui (pour rash cutané)	Oui	Non
n°10 ⁽²²⁾	M	26	V	31	MI MS	Aucun	NR	Infiltrat cellulaire inflammatoire (sans précision) dense et chronique	Non	Traitement symptomatique seul Pas de corticothérapie	Oui	Non	Oui	Non
n°11 ⁽²³⁾	F	52	V	14	MI	Arthralgies	Lobulaire	Neutrophilique	Non	NR	Non	Non	Oui	Non
n°12 ⁽²⁴⁾	F	47	V	30	MI	Fièvre Arthralgies	Septale	Mixte (neutrophilique et lymphocytes)	Non	Paracétamol AINS	Non	Non	Non	RC après arrêt du V. Pas de récidive
n°13 ⁽²⁴⁾	M	31	V	30	MI	Aucun	NR	NR	NR	Corticoïdes IV	Non	Non	Oui	Non
n°14 ⁽¹⁶⁾	F	43	V (D avt)	15	MI	Aucun	Septale	NR	NR	Corticoïdes locaux Compression	Non	Non	Oui	Non
n°15 – L23 ⁽⁵⁾	F (4) M (5)	29 - 71	V (4) D (3) D + T (3)	Médiane : 48 (3-195)	MI (9) MS (6) Abdomen (1) Tronc (1) Fesses (2)	Arthralgies (7) Plusieurs autres effets indésirables des antiBRAF	Lobulaire (4) Septo-lobulaire (3) NR (2)	Inflammation lichénoïde (1) Neutrophilique (4) Lymphocytaire (1) Mixte (2) NR (2)	Oui (1) Non (6) NR (2)	Ibuprofene (3) Meloxicam (1) Prednisone (3) Paracétamol (1) Aucun (1)	Non (9)	Non (9)	Oui (7) Non (2)	Oui (4) Non (3)

n°24 (25)	M	44	D + T	10	MI	Aucun	Septale	Lymphocytes et histiocytes Quelques granulomes neutrophiliques	Non	AINS PO et topiques	Non	Non	Oui	Oui J10 à la reprise du traitement (arrêt pour autre cause)
n°25 (25)	M	43	E + B	150	MI	- Arthralgies symétriques - Fièvre	Septale	Mixte (Lymphocytes et neutrophiles)	Non	AINS PO AINS topiques Prednisone 20mg	Non	Non	Oui	Non
n°26 (26)	F	50	D	60	MI MS	Aucun	NR	- infiltrat granulomateux - nécrose	Non	Doxycycline	Non	Non	Oui	Non
n°27 (12)	F	20	V	15	MI	Aucun	Lobulaire	Lymphocytaire	Oui	NR	Non	Non	Oui	Oui
n°28 (12)	F	16	V	21	MI	Aucun	Lobulaire	Neutrophilique	Non	Aucun	Non	Non	Oui	Oui
n°29 (12)	F	29	V	9	MI	Arthralgies	Lobulaire	Lymphocytaire	Non	Aucun	Non	Oui (pour arthralgies)	Oui	Oui
n°30 – L45 (19)	F (11) M (5)	24- 66	V (14) D + T (2)	Médiane : 56 (7 – 480)	MI (14) MS (6) Tronc (1) Disséminé (1) Fesses (2) NR (1)	Arthralgies (7) Fièvre (5) Asthénie (1) Myalgies (1)	NR (13) Lobulaire (2) Septo- lobulaire (1)	NR	Oui (2) Non (3) NR (11)	AINS Corticoïdes topiques ATB (2) Corticoïdes PO (3)	Oui (6) Non (10)	Oui (4) Non (12)	NR (4) Oui (10) Non (2)	NR (4) Oui (5) Non (5)
n°46 (27)	F	45	V	60	MI	Arthralgies	Septo- Lobulaire	Neutrophilique	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
n°47 (11)	M	35	D + T	180	Thorax MS MI	Aucun	NR	NR	NR	Aucun	Non	Non	Oui	Non
n°48 (28)	F	35	V	42	MI	Aucun	Lobulaire	Neutrophilique	Non	Corticothérapie locale et orale	Non	Non	Oui	Non
n°49 (28)	F	65	V	1	MI MS	Fièvre Rash cutané Arthralgies	Lobulaire	Mixte (neutrophilique et nécrose)	Non	NR	Non	Oui	Oui	Non
n°50 (15)	M	59	V	7	MI MS	Aucun	Lobulaire	Neutrophilique	Oui	Paracétamol AINS	Non	Non	Oui	Non
n°51 (17)	F	48	V + C	10	Abdomen MI MS	Arthralgies Subfébrile	Lobulaire	Neutrophilique	Oui	AINS	Oui	Non	Oui avec arrêt du C.	Oui avec reprise du C Oui avec début du T
n°52 (14)	F	69	V + C	60	NR	Aucun	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
n°53 (29)	M	19	D + T	30	NR	Aucun	NR	NR	NR	Corticothérapie locale	Non	Non	Oui	Non
n°54 – L61 (6)	NR	NR	NR	Médiane : 240 (30-480)	MI (8) MS (3)	Symptômes systémiques (8)	Septale ou lobulaire (3)	NR	Non	NR	Non (8)	NR	NR	Oui systématique
Notre patient	M	25	D + T	22	MI MS	Arthralgies OMI	Lobulaire	Neutrophiles et histiocytes	Non	Corticothérapie orale faibles doses	Non	Oui	Oui	Non

						Asthénie Uvéite		Quelques lymphocytes						
--	--	--	--	--	--	--------------------	--	----------------------	--	--	--	--	--	--

LEGENDE :

NR : Non Renseigné

AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens, F = Féminin M= masculin

D = Dabrafenib, V = Vemurafenib, C= Cobimétinib, T = Tramétinib, E = Encorafenib, B = Binimétinib

M = mois S= semaines J = jours

MI = Membres inférieurs, MS = Membres supérieurs

PO : per os