



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective des effets indésirables cutanés du vemurafenib dans une cohorte européenne d'enfants traités pour histiocytose langerhansienne réfractaire

Amélie Cabanis Neron

## ► To cite this version:

Amélie Cabanis Neron. Étude rétrospective des effets indésirables cutanés du vemurafenib dans une cohorte européenne d'enfants traités pour histiocytose langerhansienne réfractaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02102243

**HAL Id: dumas-02102243**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02102243>**

Submitted on 2 May 2019

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2018

**ETUDE RETROSPECTIVE  
DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES DU VEMURAFENIB  
DANS UNE COHORTE EUROPEENNE D'ENFANTS  
TRAITES POUR HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE REFRACTAIRE**

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE\* le 24.04.2018  
POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Amélie CABANIS NERON

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Mme le Professeur CHARLES Julie

Membres :

Mme le Professeur LECCIA Marie-Thérèse

M. le Professeur PLANTAZ Dominique

M. le Docteur DONADIEU Jean

Mme le Docteur TARDIEU Mathilde Directrice de thèse

*\*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## LISTE DES PUPH ET MCU DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNE TERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

A mes enseignants

Au Professeur Leccia pour votre rigueur, votre management du service de dermatologie, votre détermination pour faire évoluer l'organisation et les mentalités à l'hôpital.

A Julie pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes messages encourageant lors des présentations orales.

Au Professeur Plantaz d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse c'est un honneur.

Au Docteur Donadiou d'avoir permis que l'équipe grenobloise travaille avec l'équipe du centre de références des histiocytoses, merci d'avoir permis ce travail très intéressant, merci pour votre accueil.

A Mathilde de m'avoir accompagné tout au long de ce travail enrichissant, de m'avoir appris la rigueur de l'interrogatoire et de l'examen dermatologique de la pédiatrie à la gériatrie. Merci pour ta patience et ton aide si précieuse.

Au Professeur Seigneurin pour votre aide si importante sur l'analyse statistique, merci pour votre réactivité et votre disponibilité.

A Sabiha pour tes conseils, tes avis précieux du cuir chevelu à l'ongle et surtout ton talent en dermoscopie, merci aussi pour ton calme et ta philosophie.

A Karima pour tous ces petits moments sympathiques à discuter de cas complexes dans un bureau ou dans un service. Merci pour tes encouragements.

A Isabelle pour ton humour, ton empathie, et merci de nous faire partager tes connaissances.

A Pauline pour ton expertise allergologique, le partage de nos expériences pour les premières années de nos enfants.

A Marie pour ta simplicité, ta bonne humeur et ton humour malgré ton planning chargé !

A Stéphane pour ton aide pour répondre à mes interrogations. Merci pour ta disponibilité.

Aux équipes de dermatologie

Toute l'équipe de dermatologie notamment Alex, Céline, Sandrine, Marie Paule, Pauline, Brigitte, Marylène, Françoise, Julie, Sophie, Morgane, Angélique, pour votre bonne humeur, votre cohésion, et votre accompagnement sans faille pour tous nos patients fragiles ou vigoureux.

Toute l'équipe de dermatologie de Chambéry Marie-Odile, Isabelle, Estelle, Arnaud, Jean-Michel et tous les autres pour ce semestre dans la bonne entente et enrichissant. J'espère qu'on aura l'occasion de se recroiser ou de travailler ensemble.

A ma famille

A Guillaume de ton soutien inébranlable et si précieux durant ces longues années de préparation pour l'internat, de ta patience, de ton aide, de tous tes délicieux petits plats qui ont régalé mon palais et ravivé mes neurones, des réponses à mes questions méthodologiques, de tes critiques.



Merci pour ton amour, ton humour, ta passion pour ton métier, tes projets plus ou moins réalistes qui te font vibrer et qui me font trembler. Merci de m'avoir amené sur des sommets à couper le souffle.

A Louise qui me rappelle que les choses essentielles de la vie sont faites de petits moments simples.

A Mathilde ma sœur chérie pour tous les moments partagés depuis toujours, pour ta créativité, ta verve, ta poésie, ta joie de vivre, tous les moments de délire ou de papotage et tous les autres à parler sans s'écouter. Pour ta présence et tes attentions pour Louise.

A Thomas pour tous les moments, soirées, balades ou travail ensemble et de ton soutien lors de nos concours, d'avoir dessiné des boulons pendant que je dessinais des articulations. Vivement les futurs moments, soirées et vacances avec nos bébés à venir.

A Paul pour ton talent musical que tu nous fais partager. Merci pour tes musiques en live ou en WhatsApp qui me régalaient encore 6 mois après et tes reportages qui me font voyager. Merci aussi pour le partage des heures de travail à la BM et nos discussions philosophiques.

A Bruno le petit dernier qui a respecté de manière honorable le silence nécessaire lors des années de P1, par chance peut être tu ne t'étais pas encore mis à faire vibrer les murs avec ta basse ou ton saxophone. Et maintenant tu travailles dans l'isolation...étrange coïncidence ! Quel régal de vous entendre jouer Rodrigo y Gabriela avec Paul, je ne m'en lasserai jamais.

A Maman et Papa d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir accompagné sereinement et particulièrement pendant mes deux années de P1. Merci d'avoir tout mis en place pour une concentration extrême. Merci à Papa de m'avoir enseigné la rigueur, les mathématiques mais aussi la musique, le sport, les histoires rocambolesques et les imitations d'animaux. Merci maman pour ton optimisme sans fin, ta bonne humeur, ta sociabilité mais aussi pour les grandes conversations sur la vie. Merci pour tous les petits (ou grands) moments simples de la vie passés ensemble ou à venir dans la nature, la musique ou le sport qui me rappelle que le travail ne fait pas tout.

A Manon ma belle-sœur en or, tu es un immense soutien, toi qui a su être présente dans les situations les plus critiques, pour nos stages, heures de travail pendant l'externat pour les soirées déguisées, pour ta franchise et tes conseils avisés.

A Clémence pour ta gaieté, ton gout pour les bonnes choses et ton flair pour le pain industriel !

A Délia pour ta belle voix et tes douces musiques.

A Christian et Ninon pour votre accueil parisien qui m'a permis d'effectuer mon recueil de donné. A tous les autres oncles, tantes, cousins chéris qui nous accueillent les bras ouverts !

A mes chers grands parents : Bonne Maman et Bon Papa pour votre force de vivre et vos passions respectives qu'on adore partager avec vous. A Grand Pa et Grand Ma pour tous les supers moments partagés.

A Jacques et Patricia pour votre accueil quand on descend à Toulouse. Merci pour toutes vos attentions pour Louise.

A Pierre et Céline pour ces moments partagés malgré les kilomètres et ceux à venir.

Merci à l'école saint Stanislas de m'avoir appris à avoir de l'endurance et l'esprit combatif lors d'une compétition sportive ou d'un concours.

A mes amis et cointernes

Aux épicuriens pour tous ces moments délectables autour d'un bon diner bien arrosé, pour tous ces tennis et toutes ces descentes à ski quelques peu décoiffantes.

A Adrien pour tous ces bons moments en ta compagnie. Pour tous ces dimanches en famille. Merci pour ton amitié et pour toutes les discussions enrichissantes sur la vie et le reste. Merci de m'avoir coaché à répétition pour Zotero sans ça je ne peux imaginer le temps que j'aurai perdu sur ma thèse.

A Agathe pour ton amitié, ta simplicité, pour toutes tes attentions pour Louise, pour tes gâteaux ! Pour toutes ces soirées qui font jouer Guillaume. Et surtout à tous les moments partagés à venir.

A Cedric merci pour tous ces fous rires déments au 11emeC et ton compagnonnage précieux toi qui a assisté à mes premiers pas d'interne. Ce stage était un régal !

A Julia ma cointerne merci pour tous les délires sportifs, soirées, fous rires, séminaires ou congrès. Quelle chance de t'avoir comme cointerne. Je compte bien continuer à partager de bons moments dermatologiques ou montagnards avec toi.

A Camille et Romain pour leur créativité et pour toutes ces soirées à chanter ou à jouer. Merci à Camille de m'avoir fait choisir Grenoble car tu as raison on est bien dans les montagnes. Merci pour ton amitié.

A Léo et Taff pour le partage des moments sportifs, dans la nature et aussi nos fameuses soirées parents couche tôt qui sont bien sympathiques ! Merci pour votre joie de vivre, simplicité et votre côté naturel.

A Chloé et Marie cointernes d'HDJ et bientôt comamans ! Quel bonheur de partager tout ça avec vous. Merci pour votre soutien et vos petits messages.

Aux internistes Alexis, Nicolas, Aldric et Aude qui viennent mettre un peu de chromosome Y dans notre service X et apporte régulièrement l'expertise interniste sur des dossiers farcis de troubles immunologiques.

Aux radiothérapeutes Andréa, Natacha et Samy pour ces bons moments de partage dans le terrier de la radiothérapie. J'espère qu'on continuera à travailler ensemble.

Aux oncologues Claudine, Julien, Delphine, Loïc, Mylène pour tous ces moments à rire ou à accompagner les patients et leurs familles. Merci pour tous les petits moments où l'on se croise dans l'hôpital qui restent bien sympathiques.

Aux radiopédiatres à Sophie pour tes joyeuses comptines, à Eldda pour toutes ces heures d'échographie à essayer de trouver une appendicite et maintenant le partage des aventures de nos bébés.

A Clémentine pour toutes nos discussions autour de photos pustuleuses ou de bébés émerveillés. J'espère continuer à travailler avec toi encore quelques années.

A Elisa avec qui j'ai eu la chance de partager quelques cours de DESC ou formation c'était trop sympa. J'espère que ton genou ne te rappellera pas trop à l'ordre.

Aux internes de dermatologie Josepha, Margaux, Lisa, Cedric et Sally pour le partage de notre petit bureau, nos discussions et conseils. J'étais contente de partager ces moments avec vous.

A mes amis grenoblois ou d'ailleurs

A Philippe, Magali, Claire, Sylvain, Vincent, Floriane, Hélène, Natacha, Clémentine, Corinne, Alain et leurs conjoints pour toutes ces joyeuses soirées de kinésithérapeute.

Aux dindes Marianne, Marie et Guillemette pour tous ces moments de partage simples, riches en expériences, en émotions ainsi qu'en réflexion personnelles. Pour toutes ces veillées, ces délires et voyages mémorables.

A Claire pour tous les moments passés ensemble à faire des activités manuelles et ton amitié sans faille c'est génial.

A Diane pour toutes les discussions et moments endiablés sur les quais des différentes villes et ces heures de concentration concours entrecoupées de délire permettant une légère décompression... !

Aux alpinistes Bébert et Soso pour tous ces moments hors du temps dans un virage caillouteux, suspendu à une corde ou dans ces paysages magiques sur les plus hauts sommets enneigés.

A JB et Claire pour tous ces bons moments avec vous simple mais tellement bons. Merci pour votre accueil de notre petite Louise. A tous les moments à venir !

A mes amis coexternes toulousains

A ma petite graine pour toutes les soirées folles de P2 et d'avoir usé les chaises de la BU des allées et pour ton grain de folie qui te fait pétiller.

Au lièvre de mars mon camarade de fond d'amphi pour toutes ces années à boire des demi tasses, ces discussions philosophiques tardives et toutes ces heures les yeux collés à nos livres.

<b>TABLE DES MATIERES</b>	
<b>LISTE DES PUPH ET MCU DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES</b>	2
<b>REMERCIEMENTS</b>	6
<b>TABLE DES MATIERES</b>	10
<b>RESUME</b>	12
<b>MOTS CLES</b>	13
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	13
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b>	14
<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>PATIENTS et METHODES</b>	20
1. Sélection de la population	20
2. Recueil de données	20
3. Données analysées	20
4. Analyse statistique	23
<b>RESULTATS</b>	24
1. Flow Chart	24
2. Description de la population de l'étude	25
3. Fréquence, sévérité, impact sur la poursuite du traitement et évolution de l'ensemble des EIC	27
4. Fréquence de chaque type d'EIC	29
5. Description de chaque type d'EIC : sévérité, délai d'apparition, description sémiologique, impact sur la poursuite du traitement, prise en charge, évolution	30
A. EIC connus chez l'adulte ou l'enfant	30
B. EIC non connus chez l'adulte ou l'enfant	39
6. EIG : Fréquence, sévérité, impact sur la poursuite du traitement et description	42
<b>DISCUSSION</b>	46
1. Validité interne de l'étude	47
A. Forces de l'étude	47
B. Limites de l'étude	48
2. Caractéristiques de la population de l'étude	50
3. Fréquence de l'ensemble des EIC	52
4. Sévérité de l'ensemble des EIC	52
5. Impact de l'ensemble des EIC sur la poursuite du traitement	53
6. Evolution de l'ensemble des EIC	54
7. Description de chaque type d'EIC	55
A. Rash	55

B. Photosensibilité .....	56
C. Kératose pilaire .....	57
D. Xérose cutanée .....	57
E. Panniculite neutrophilique .....	58
F. Hyperkératose et syndrome main pied .....	58
H. Angioedème et œdème palpébral .....	60
I. Cancers cutanés .....	60
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>66</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>71</b>
<b>Annexe 1. Classification HCL selon la classification de l’Histiocyte Society</b> .....	<b>71</b>
<b>Annexe 2. Fitzpatrick scale defining skin types</b> .....	<b>72</b>
<b>Annexe 3. Grades CTCAE version 4.0 Effets Indésirables Cutané (National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria)</b> .....	<b>73</b>
<b>Annexe 4. Grades CTCAE version 4.0 Effets Indésirables Généraux (National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria)</b> .....	<b>74</b>
<b>SERMENT D’HIPPOCRATE</b> .....	<b>75</b>

## RESUME

**Introduction :** Dans l'histiocytose langerhansienne (HCL), une mutation activatrice BRAF<sup>V600E</sup>, identifiée dans 38 à 64% des cas, est associée aux formes sévères et chimiorésistantes. Au sein du réseau Européen Euro-Histio-Network, les enfants atteints d'HCL réfractaires avec mutation BRAF<sup>V600E</sup> sont traités par vémurafénib (VMF), thérapie ciblée anti-BRAF. Les objectifs étaient *i)* d'évaluer la fréquence des effets indésirables cutanés (EIC) du VMF dans ces HCL pédiatriques *ii)* d'évaluer leur sévérité *iii)* d'évaluer l'impact des EIC sur la poursuite du VMF *iv)* de décrire ces EIC et leurs éventuelles particularités pédiatriques.

**Méthode :** Etude observationnelle, rétrospective multicentrique sur la cohorte d'enfants traités par VMF en monothérapie pour HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup>.

**Résultats :** 38 enfants traités : 30 (78,9%) présentaient au moins un EIC : rash (39,5%) dont 23,7% non folliculaire et 15,8% folliculaire, photosensibilité (28,9%), xérose (26,3%), kératose pileuse (23,7%), panniculite neutrophilique (15,8%). La majorité des EIC étaient grade 1 (65,8%) ou 2 (26,8 %). On observait 3,7% grade 3 et aucun grade 4 ou 5. Un seul EIC (1,2%) entraînait l'arrêt définitif (phototoxicité et angioedème récidivant non allergique, refus de réintroduction de la patiente). Une réduction de dose était nécessaire dans 10,9% des cas, un arrêt temporaire dans 6% des cas. Aucune tumeur cutanée, syndrome main pied ni toxidermie sévère n'était observée.

**Conclusion :** Les EIC sont fréquents mais exceptionnellement graves et ont peu d'impact sur la poursuite du VMF. Un suivi dermatologique régulier reste indispensable.

## **MOTS CLES**

histiocytose langerhansienne, mutation BRAF<sup>V600E</sup>, thérapie ciblée, anti-BRAF, effets indésirables, pédiatrie, toxicité cutanée, tolérance

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EGFR : Récepteur de l'Epidermal Growth Factor

EI : effet indésirable

EIC : effet(s) indésirable(s) cutané(s)

EIG : effet(s) indésirable(s) généraux

HCL : histiocytose langerhansienne

IRM : imagerie par résonance magnétique

MAPK : Mitogene Activated Protein Kinase

ND : neurodégénérative

PNN : polynucléaire neutrophile

RO : organe à risque

SC : surface corporelle

SNC: système nerveux central

SS : single system involvement

UV: ultraviolets

VMF : vémurafénib

## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

### **Liste des Figures**

Figure 1. Sélection de la population d'étude

Figure 2. Rash folliculaire

Figure 3. Kératose pilaire

Figure 4. Panniculite neutrophilique

Figure 5. Histologie panniculite neutrophilique

### **Liste des Tableaux**

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

Tableau 2. Fréquence, sévérité et impact sur la poursuite du traitement de l'ensemble des EIC

Tableau 3. Evolution de l'ensemble des EIC

Tableau 4. Fréquence et sévérité de chaque type d'EIC

Tableau 5. Impact sur la poursuite du traitement de chaque type d'EIC

Tableau 6. Evolution de chaque type d'EIC

Tableau 7. EIC détaillés par patient

Tableau 8. Fréquence, sévérité et impact sur la poursuite du traitement de chaque type d'EIG

Tableau 9. EIG détaillés par patient



## INTRODUCTION

L'histiocytose langerhansienne (HCL), la plus fréquente des histiocytoses, reste une maladie rare (incidence estimée entre 5 et 9 cas par million d'enfant de moins de 15 ans par an) (1,2). Elle touche principalement les nourrissons et les enfants : l'âge médian au diagnostic est de 3,5 ans et 63,6% des enfants atteints ont moins de 5 ans (1).

Elle se caractérise par une prolifération clonale de cellules de Langerhans avec infiltration et parfois destruction des tissus atteints, pouvant entraîner une insuffisance d'organe (3,4).

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique du tissu atteint associé à une présentation clinique et/ou radiologique compatible. L'histologie caractéristique retrouve des cellules de Langerhans avec une morphologie et une immunohistochimie compatibles : granules de Birbeck cytoplasmiques, positivité CD1a et présence de la langerin (CD207) (3,5,6).

Les organes les plus fréquemment touchés chez l'enfant sont l'os (80%), la peau (33%) et la glande pituitaire (25%), puis le foie, la rate, le système hématopoïétique et les poumons (15% chacun), les ganglions (5-10%) et le système nerveux central à l'exclusion de la glande pituitaire (2-4%) (7,8).

La présentation clinique et le pronostic des HCL sont très hétérogènes, allant de l'atteinte d'un seul organe ne nécessitant pas de traitement à l'atteinte disséminée avec insuffisance d'organe, risque de séquelles ou de décès (1,9,10). Les formes les plus sévères atteignent principalement les nourrissons (< 2ans) (1).

La classification des HCL (selon l'Histiocyte Society, Annexe 1) prend en compte le nombre, le type d'organe ou de système atteint. Les organes à risque (RO) sont le foie, la rate

et le système hématopoïétique. La classification se fait comme suit : *single system (SS)* : atteinte d'un seul organe sauf poumons ou RO ; *MS RO-* : atteinte de plusieurs organes sauf poumons ou RO ; *Lung+* : atteinte pulmonaire isolée ou associée sans atteinte des RO ; *RO+MS* : atteinte d'au moins un RO et pas d'atteinte des poumons (8) (Annexe 1).

L'atteinte du système nerveux central (SNC) comporte 2 présentations cliniques distinctes, parfois intriquées : « tumorale » et « dégénérative ». Dans la forme tumorale, s'il n'existe pas d'atteinte systémique associée accessible à une biopsie, une biopsie du SNC est recommandée. L'atteinte neurodégénérative (ND) est caractérisée par l'installation progressive de déficits neurologiques irréversibles associés à des anomalies spécifiques en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). La physiopathologie est mal connue, une atrophie cérébrale ou une démyélinisation avec prolifération des cellules gliales seraient impliqués (10–12). Le diagnostic est problématique dans les rares formes ND isolée où seul un diagnostic de présomption peut être formulé sur une présentation clinique et radiologique « évocatrice » et l'élimination des diagnostics différentiels (13). Le seul traitement ayant une efficacité sur l'évolution de l'HCL ND est l'acide-tout-trans-rétinoïque (13).

Dans les HCL sévères (*MS RO-*, *RO+MS*, *Lung+*, *ND*) le traitement repose sur des thérapies systémiques cytostatiques. En première ligne, l'association corticoïdes vinblastine 6-mercaptopurine est indiquée. Pour cette association le taux de réponse est de 58% (14). En deuxième ligne plusieurs options sont possibles. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est associée à une survie globale de 78%, avec risque de décès toxiques secondaires à des épisodes infectieux (15). L'association cladribine cytarabine permet 85% de survie globale et est également associée à une toxicité importante (16). La cladribine en monothérapie entraîne 30% de réponse avec une toxicité plus acceptable (17).

En 2010, des analyses en biologie moléculaire ont permis d'identifier une mutation activatrice de BRAF (BRAF<sup>V600E</sup>) dans 38 à 64% des cas des HCL (18,19). Dans une étude concernant une cohorte de 315 enfant atteints d'HCL, la présence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> était associée aux présentations cliniques plus sévères et à la résistance aux chimiothérapies habituelles (20). Depuis, plusieurs sujets, enfant ou adultes, ont été traités par anti-BRAF type vémurafénib (VMF) pour des HCL réfractaires mutées BRAF<sup>V600E</sup> avec des réponses significatives (21,22). La pathologie étant trop rare pour effectuer un essai clinique contrôlé de qualité, les centres de référence au sein du réseau européen Euro-Histio-Network ont constitué une cohorte européenne de suivi des enfants traités par VMF pour une HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup>.

Les effets indésirables (EI) du VMF chez l'adulte sont bien connus. Cette thérapie ciblée est indiquée dans le mélanome non opérable ou métastatique présentant une mutation BRAF<sup>V600E</sup>. Les principaux EI extra cutanés connus chez l'adulte sont les arthralgies (16,6%-56%), l'asthénie (13,6%-46%), les nausées (11,3%-38%), la cytolyse hépatique ou la cholestase (35%), les diarrhées (10,7-16,6%), les céphalées (9,8%), la fièvre (6,2%) et les vomissements (6,2%). Un allongement du QT est aussi rapporté plus rarement (23).

Les principaux EI cutanés (EIC) sont les rashes ou exanthèmes, souvent à prédominance folliculaire (14,8-55%), les papillomes verruqueux (22,2-79%), la photosensibilité (22,2-66,7%), l'hyperkératose palmoplantaire ou syndrome main pied (5,6-60%), la modification de la texture des cheveux (45%), l'alopecie (11,1-36%), le prurit (29-33,3%), la xérose cutanée (11,1-33%), les lésions microkystiques (33%) (24–26).

Il existe également des cancers cutanés induits par le traitement (carcinomes épidermoïdes (26%), kératoacanthomes (14%), mélanomes (1%), carcinomes basocellulaires

(13%), des lésions précancéreuses induites (kératoses actiniques (40-44%)), des nævus éruptifs (10%), et modifications de nævus (6-10%).(24–27)

Enfin, de manière moins fréquente on observe panniculites neutrophiliques (14-16,7%), kératoses pilaires (16,7%), chéilites (14%), hyperkératoses mamelonnaires (12%) (24–26). A noter également, une étude sur 14 patients traités par VMF rapporte 8 cas de dermatoses acantholytiques (28).

La gestion des EIC, fréquents et pouvant être graves, est bien connue des dermatologues. Dans la majorité des cas, les EI sont supportables : dans l'étude de C Robert *et al.* le traitement n'a jamais été arrêté pour un EIC (24).

A l'inverse, chez l'enfant, les EI du VMF sont peu connus. Quelques cas rapportés dans la littérature suggèrent un profil de tolérance similaire à celui de l'adulte.

Cinq cas de rash chez des enfants traités par VMF ont été rapportés : un rash folliculaire sévère (traitement pour glioblastome), un rash grade 2 (traitement pour gliome), une éruption fébrile non gradée (traitement pour gangliome cérébral), une éruption transitoire grade 3 de résolution spontanée malgré la poursuite du traitement (traitement pour gangliome cérébral), un rash grade 2 au 20<sup>ème</sup> jour de traitement, résolutif après une diminution de la dose du VMF (traitement pour HCL) (22,29–32).

Quatre cas de photosensibilités ont été décrits : 2 cas chez des enfants traités pour tumeurs cérébrales (glioblastome et astrocytome), 2 cas chez des adolescents traités pour mélanome (33–35).

Trois cas de panniculites neutrophiliques ont été décrits chez des enfants traités pour tumeurs cérébrales. Un enfant présentait une panniculite fébrile régressant à l'arrêt du VMF

et récidivant à la réintroduction. Un autre développait, à la deuxième semaine de traitement, une panniculite fébrile atteignant les membres, régressant malgré la poursuite du traitement. Le troisième patient présentait 3 lésions de panniculite neutrophilique à 2 mois du début du traitement, régressant à l'arrêt du VMF, sans récurrence à la réintroduction (31).

Ont également été rapportés 2 cas d'alopecie du cuir chevelu et des sourcils avec une modification de la texture des cheveux, 2 cas d'efflorescence de naevi, 2 cas de xérose cutanée (30,36).

Les EI extra cutanés rapportés sous VMF étaient une hypertension artérielle chez un patient traité pour HCL et maladie de Erdheim-Chester, une cytolysé hépatique et une élévation de la créatininémie chez un patient traité pour gliome (30,36). Deux cas de tumeurs cérébrales traités par VMF étaient rapportés sans aucun EI (30,37).

Au-delà de ces cas rapportés, aucune série n'a permis d'estimer la fréquence des EIC du VMF chez l'enfant.

Les objectifs de ce travail étaient :

- i)* d'évaluer la fréquence des EIC du VMF dans le traitement des HCL pédiatriques réfractaires mutées BRAF<sup>V600E</sup>.
- ii)* d'évaluer la sévérité de ces EIC.
- iii)* d'évaluer l'impact de ces EIC sur la poursuite du traitement.
- iv)* de décrire ces EIC et leurs éventuelles particularités pédiatriques.

## **PATIENTS et METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur les Registres Nationaux des Histiocytes européens. La population de l'étude représentait l'ensemble des patients inclus dans un Registre National d'Histiocytose européen, âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic, traités dans une institution européenne de l'Euro-Histio-Net network par VMF en monothérapie, pour une HCL prouvée histologiquement, avec mutation BRAF<sup>V600E</sup> prouvée en biologie moléculaire, réfractaire à une première ligne de traitement, entre octobre 2013 et janvier 2018.

### **1. Sélection de la population**

Les cas étaient identifiés dans les bases de données des Registres Nationaux des Histiocytoses Européens avec les mots clé « anti-BRAF », « Histiocytose langerhansienne » et la date de naissance, sur la période entre octobre 2013 et janvier 2018.

### **2. Recueil de données**

Les données disponibles dans le registre (dossiers médicaux et photographies cliniques) étaient revues par 2 dermatologues (AN et MT). En cas de données manquantes (DM), des entretiens téléphoniques avec les parents, le pédiatre ou le dermatologue du patient étaient conduits si possible.

### **3. Données analysées**

Les données recueillies étaient les suivantes :

- i) Données épidémiologiques générales : âge, sexe, phototype selon Fitzpatrick et Thomas B (Annexe 2).

- ii)* Données concernant l'HCL : date du diagnostic, organes atteints, classification selon l'Histiocyte Society (Annexe 1) :
  - a. SS : un seul organe atteint hors poumon ou RO (foie, rate, système hématopoïétique) ;
  - b. MS RO- : atteinte de plusieurs organes sauf poumon ou RO ;
  - c. Lung+ : atteinte pulmonaire isolée ou associée, hors RO ;
  - d. RO+ MS : atteinte d'au moins un RO, hors poumon.
- iii)* Lignes de traitement antérieures.
- iv)* Données concernant le traitement par VMF : dose, date de début, durée, efficacité.
- v)* Données concernant le suivi clinique : suivi dermatologique mensuel systématique, suivi pédiatrique mensuel systématique avec avis dermatologique si nécessaire.
- vi)* Données concernant les EI :
  - a. Survenue d'EIC connus chez l'adulte ou rapportés chez l'enfant :
    - i.* rash folliculaire ou non,
    - ii.* kératose pilaire,
    - iii.* photosensibilité,
    - iv.* papillomes verruqueux,
    - v.* kératoacanthome,
    - vi.* carcinome épidermoïde,
    - vii.* carcinome basocellulaire,
    - viii.* mélanome,
    - ix.* modification nævus nécessitant une exérèse,
    - x.* efflorescence de nævus,
    - xi.* panniculite neutrophilique,

- xii.* hyperkératose palmo-plantaire,
- xiii.* alopécie,
- xiv.* prurit,
- xv.* xérose cutanée,
- xvi.* kystes,
- xvii.* folliculite,
- xviii.* éruption de grain de milium,
- xix.* autres.

b. Survenue d'EIG connus chez l'adulte ou rapportés chez l'enfant :

- i.* asthénie,
- ii.* arthralgie,
- iii.* nausée,
- iv.* diarrhée,
- v.* céphalée,
- vi.* fièvre,
- vii.* allongement du QT,
- viii.* cytolyse ou cholestase hépatique,
- ix.* autres

*vii)* Pour chaque EI :

- a. délai d'apparition par rapport au début du traitement par VMF,
- b. dose de VMF au moment de l'apparition de l'EI,



- c. grade de sévérité maximale entre 1 et 5, défini par 2 dermatologues (AN et MT) selon CTCAE version 4.0 (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria) (Annexe 3).
- d. nécessité de réduction de dose de VMF transitoire ou définitive, d'interruption transitoire, d'interruption définitive,
- e. traitement de l'EI entrepris,
- f. évolution de l'EI (persistance à un niveau supportable malgré la poursuite du traitement, disparition malgré la poursuite du traitement, disparition à l'arrêt du traitement, persistance malgré l'arrêt du traitement).
- g. durée d'évolution de l'EI

#### **4. Analyse statistique**

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata. Les variables catégorielles étaient décrites par leur proportion sous forme d'effectif (%). Les variables quantitatives étaient décrites par leur médiane [extrêmes] et l'intervalle interquartile. La fréquence des EI et la prévalence ont été calculées avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les caractéristiques de la population d'étude étaient décrites. La fréquence des EI et leur grade de sévérité étaient estimés dans la population d'étude. Les délais d'apparition par rapport à l'introduction du VMF et les durées d'évolution des EI étaient calculés. Pour chaque EI, l'impact sur le traitement (réduction de dose, arrêt transitoire ou définitif) et l'évolution des EI (persistance à un niveau supportable malgré la poursuite du traitement, disparition malgré la poursuite du traitement, disparition à l'arrêt du traitement, persistance malgré l'arrêt du traitement) étaient décrits par leur proportion.

## RESULTATS

### 1. Flow Chart

48 patients étaient identifiés. Un patient était exclu car l'atteinte viscérale était *in fine* non liée à l'HCL. Dans 3 cas, l'anti-BRAF prescrit était le dabrafénib. Dans 6 cas, le VMF n'était pas prescrit en monothérapie. Au total 38 patients étaient inclus dans l'étude (Figure 1).

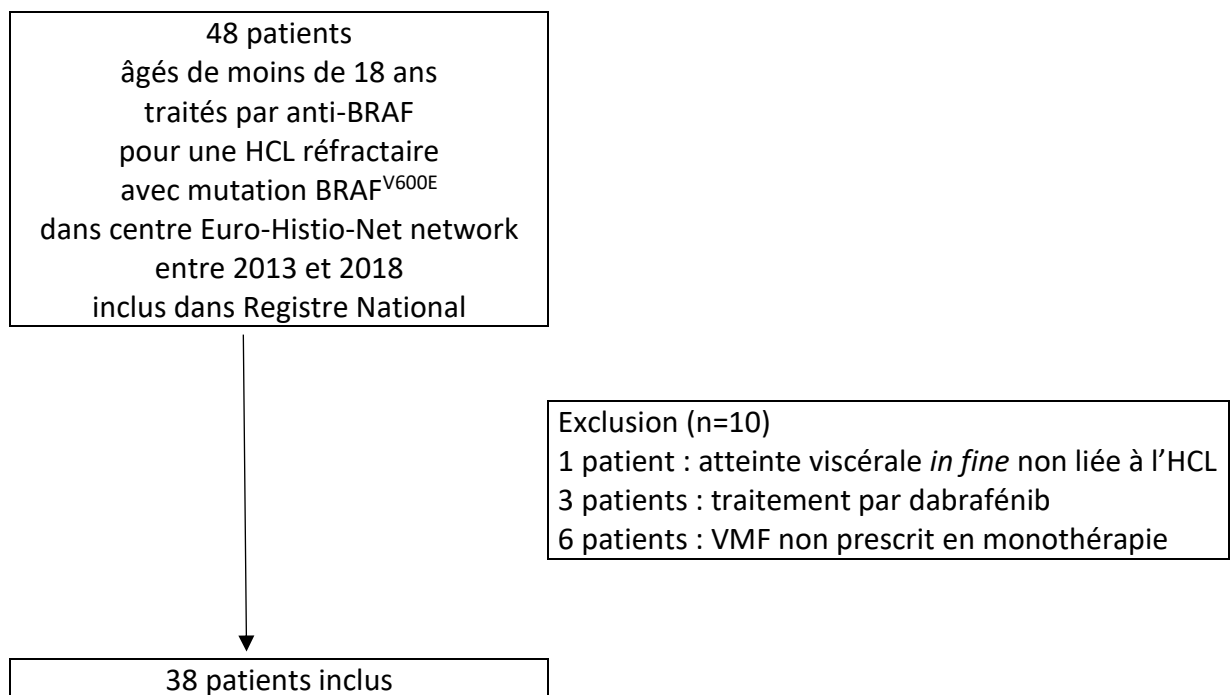


Figure 1. Sélection de la population d'étude

## **2. Description de la population de l'étude**

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 2,2 ans [0,2-20,4]. Quinze patients (39,5%) étaient de sexe masculin. La majorité des patients étaient de phototype II ou III (23,7 et 26,3% respectivement). Un patient (2,6%) était de phototype IV (DM pour 18 patients (47%)). L'HCL était RO+ MS chez 25 patients (65,8%), MS RO- chez 7 patients (18,4%) et ND chez 6 patients (15,8%). La dose médiane de VMF était de 21 mg/kg/jour [12,9-41,4]. La durée médiane de traitement était de 183,5 jours [20-759]. Le VMF était efficace chez 29 patients (76,3%), inefficace chez 8 patients (21,1%) dont 6(75%) ayant une atteinte ND. Les données sur l'efficacité sont manquantes chez 1 patient (2,6%) (introduction récente du traitement). Tous les patients avaient un suivi pédiatrique mensuel, 10,5% avaient un suivi dermatologique régulier systématique, les autres avaient une consultation dermatologique si jugée nécessaire par le pédiatre.

Caractéristiques	Population d'étude (N=38) N (%) médiane [ext]
Age (années)	2,2 [0,2-20,4]
Sexe masculin	15 (39,5)
Phototype selon Fitzpatrick et Thomas B.	
I	0
II	9 (23,7)
III	10 (26,3)
IV	1 (2,6)
V	0
VI	0
DM	18 (47,4)
Type d'HCL	
SS	0
MS RO-	7 (18,4)
Lung +	0
RO+ MS	25 (65,8)
ND	6 (15,8)
Dose VMF (mg/kg/jour)	21 [12,9-41,4]
Durée du traitement (jours)	183,5 [20-759]
Efficacité	
Oui	29 (76,3)
Non	8 (21,1)
DM	1 (2,6)
Suivi dermatologique	
Aucun	16 (42,1)
Ponctuel	4 (10,5)
Régulier	4 (10,5)
DM	14 (36,9)

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude**

DM: données manquantes, ext: extrêmes, HCL: histiocytose langerhansienne, VMF: vémurafénib, SS: un seul organe atteint hors poumon ou organe à risque (RO) (foie rate, système hématopoïétique), MS RO-: plusieurs organes atteints sauf poumon ou RO, Lung+: atteinte poumon isolée ou avec d'autres organes hors RO, RO+ MS: atteinte au moins un RO avec possibilité d'atteinte des autres organes hors poumon, ND: neurodégénérative

### **3. Fréquence, sévérité, impact sur la poursuite du traitement et évolution de l'ensemble des EIC**

#### **A. Fréquence de l'ensemble des EIC**

Pendant la durée d'étude, 82 EIC étaient répertoriés. Trente patients (78,9%) présentaient au moins un EIC (Tableau 2).

#### **B. Sévérité de l'ensemble des EIC**

La sévérité de l'ensemble des EIC se décline comme suit : 65,8 % de grade 1, 26,8% de grade 2, 3,7% de grade 3, pas de grade 4 ou 5 (Tableau 2).

#### **C. Impact sur la poursuite du traitement de l'ensemble des EIC**

Le VMF était interrompu définitivement dans 1 cas (1,2% des EIC) pour un tableau d'angioedème des lèvres récidivant de grade 2, probablement d'étiologie histaminique non allergique, associé à une phototoxicité grade 3 (décollement cutané du dos des mains). La réintroduction du VMF n'était pas contre indiquée, mais refusée par la patiente et sa famille. L'arrêt transitoire du VMF était nécessaire dans 5 cas (6% des EIC) (1 cas de photosensibilité, 2 cas de rash non folliculaire, 2 cas de panniculite neutrophilique). Une réduction de dose permanente était réalisée pour 9,8% des EIC (1 photosensibilité, 2 rashes non folliculaires, 2 rashes folliculaires, 3 panniculites et 1 prurit), une réduction de dose transitoire pour un EIC (1,2%) (pendant 72h pour une panniculite) (Tableau 2).

#### **D. Evolution de l'ensemble des EIC**

Dans 29 cas (35,4%), l'EIC régressait malgré la poursuite du traitement. Dans 33 cas (40,2%) l'EIC persistait à un niveau supportable malgré la poursuite du traitement. Dans 9 cas (11%) l'EIC disparaissait après interruption transitoire ou définitive du VMF (interruption pour

EIC ou pour une autre cause). Dans 3 cas (3,7%), l'EIC persistait après interruption du traitement (interruption pour autre cause que l'EIC). Aucun EIC ayant justifié un arrêt de traitement (transitoire ou définitif) ne persistait après l'arrêt (Tableau 3).

<b>Effets indésirables cutanés</b>	(N=82) N (%)
Tous grades	82 (100)
Grade 1	54 (65,8)
Grade 2	22 (26,8)
Grade 3	3 (3,7)
Grade DM	3 (3,7)
Réduction dose VMF	9 (10,9)
Arrêt temporaire VMF	5 (6)
Arrêt définitif VMF	1 (1,2)

**Tableau 2. Fréquence, sévérité et impact sur la poursuite du traitement de l'ensemble des EIC**

VMF: vémurafénib, DM: données manquantes

<b>Effets indésirables cutanés</b>	(N=82) N (%)
Persistance à l'arrêt pour autre cause	3 (3,6)
Persistance ou récurrence à un degré supportable malgré la poursuite	33 (40,2)
Résolution à l'arrêt transitoire ou définitif	9 (11)
Résolution malgré la poursuite	29 (35,4)
DM	8 (9,8)

**Tableau 3. Evolution de l'ensemble des EIC**

DM: données manquantes

#### 4. Fréquence de chaque type d'EIC

Tous les EIC observés sont détaillés dans le Tableau 4.

Aucun patient n'a présenté de cancer cutané (carcinome épidermoïde, kératoacanthome, carcinome basocellulaire, mélanome), de lésion précancéreuse (kératose actinique) ni de modification de nævus. Aucun syndrome main pied, kyste épidermique ni kyste miliaire n'était observé.

Les EIC les plus fréquents étaient : le rash (39,5%), folliculaire (15,8%) ou non (23,7%), la photosensibilité (28,9%), la xérose cutanée (26,3%), la kératose pilaire (23,7%), la panniculite neutrophilique (15,8%) (Tableau 4).

Effets indésirables cutanés	Population de l'étude (N=38)				
	Tous grades	N (%)			
		1	2	3	DM
Total	30 (78,9)				
Rash	15 (39,5)				
non folliculaire	9 (23,7)	5 (13,2)	4 (10,5)	0	0
folliculaire	6 (15,8)	5 (13,2)	1 (2,6)	0	0
Photosensibilité	11 (28,9)				
cutanée	9 (23,7)	7 (18,4)	1 (2,6)	1 (2,6)	0
onychomadèse	2 (5,3)	0	1 (2,6)	1 (2,6)	0
Xérose cutanée	10 (26,3)	7 (18,4)	2 (5,3)	1 (2,6)	0
Kératose pilaire	9 (23,7)	7 (18,4)	2 (5,3)	0	0
Panniculite neutrophilique	6 (15,8)	0	6 (15,8)	0	0
Hyperkératose (hors palmoplantaire)	5 (13,2)	5 (13,2)	0	0	0
Papillome verruqueux	4 (10,5)	4 (10,5)	0	0	0
Prurit	4 (10,5)	1 (2,6)	3 (7,9)	0	0
Alopécie	3 (7,9)	2 (5,3)	0	0	1 (2,6)
Efflorescence de nævus	2 (5,3)	0	0	0	2 (5,3)
Folliculite	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0	0
Autres EIC	6 (15,8)				
prurigo strophulus	3 (7,9)	3 (7,9)	0	0	0
œdème palpébral	2 (5,3)	2 (5,3)	0	0	0
angioedème récidivant	1 (2,6)	0	1 (2,6)	0	0

**Tableau 4. Fréquence et sévérité de chaque type d'EIC**

DM: données manquantes, ext: extrêmes, VMF: vémurafénib

## **5. Description de chaque type d'EIC : sévérité, délai d'apparition, description sémiologique, impact sur la poursuite du traitement, prise en charge, évolution**

Les grades de sévérité, l'impact sur la poursuite du traitement et l'évolution de chaque type d'EIC sont détaillés dans les Tableaux 4, 5 et 6 respectivement.

### **A. EIC connus chez l'adulte ou l'enfant**

#### **1. Rash**

Le rash était l'EIC le plus fréquent (15 cas, 39,5%).

Il s'agissait d'un rash non folliculaire chez 9 patients (23,7%). Il apparaissait dans un délai médian de 61 jours de traitement par VMF [11-342]. Il s'agissait d'un grade 1 chez 5 patients (13,2%) et grade 2 chez 4 patients (10,5%). Dans les cas de rash grade 2, la suspension transitoire du VMF était nécessaire chez 2 patients (pendant 5 et 10 jours), sans récurrence à la réintroduction. Une réduction de dose permanente permettait la régression du rash chez les 2 autres patients. Ces rashes étaient décrits comme érythémateux, maculo-papuleux avec une atteinte du tronc (66,6%), des membres (44,4%), du visage (44,4%) et palmoplantaire (11,1%). Aucune atteinte muqueuse n'était observée. Une fièvre était associée dans 33,3% des cas, une asthénie dans 11,1%. Dans 44,4% des cas, le rash était résolutif en 1 semaine, chez 11,1% le rash était résolutif en plusieurs semaines (44,4% de DM). Ces rashes étaient traités dans 22,2% des cas par dermocorticoïdes, 11,1% par émollient, 11,1% par abstention thérapeutique (55,6% de DM).

Six patients (15,8%) présentaient un rash folliculaire. Ce rash était grade 1 chez 5 patients (13,2%) et grade 2 chez 1 patient (2,6%). Il apparaissait dans un délai médian de 19,5 jours [3-166]. Il s'agissait de lésions érythémateuses papuleuses folliculaires atteignant dans



83,3% des cas le visage notamment les joues, dans 33,3% les membres inférieurs et dans 16,6% le tronc, les fesses et les membres supérieurs (Figure 2). La dose de VMF était réduite de moitié chez 2 patients de manière permanente. Il n'était jamais nécessaire de suspendre le VMF. Les données de prise en charge étaient manquantes pour 83,3%, 1 patient était traité par anti histaminique.



**Figure 2. Rash folliculaire**

Effets indésirables cutanés	Population d'étude (N=38)			
	N (%)			
	Impact sur le traitement			
	Tous grades	Réduction dose	Arrêt temporaire	Arrêt définitif
Rash	15 (39,5)			
non folliculaire	9 (23,7)	2 (5,3)	2 (5,3)	0
folliculaire	6 (15,8)	2 (5,3)	0	0
Photosensibilité	11 (28,9)			
cutanée	9 (23,7)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)*
onychomadèse	2 (5,3)	0	0	0
Xérose cutanée	10 (26,3)	0	0	0
Kératose pilaire	9 (23,7)	0	0	0
Panniculite neutrophilique	6 (15,8)	3 (7,9)	2 (5,3)	0
Hyperkératose (hors palmoplantaire)	5 (13,2)	0	0	0
Papillome verruqueux	4 (10,5)	0	0	0
Prurit	4 (10,5)	1 (2,6)	0	0
Alopécie	3 (7,9)	0	0	0
Efflorescence de nævus	2 (5,3)	0	0	0
Folliculite	1 (2,6)	0	0	0
Autres EIC	6 (15,8)			
prurigo strophulus	3 (7,9)	0	0	0
œdème palpébral	2 (5,3)	0	0	0
angioedème récidivant	1 (2,6)	0	0	1 (2,6)*

**Tableau 5. Impact sur la poursuite du traitement de chaque type d'EIC**

\*: 2 EIC concomitants chez la même patiente, sans contre-indication à la reprise. Réintroduction refusée par la patiente.

DM: données manquantes, ext: extrêmes, VMF: vémurafénib

## 2. Photosensibilité

Une photosensibilité était décrite chez 11 patients (28,9%). Cette photosensibilité était de grade 1 dans 7 cas (18,4%) (érythème atteignant <10% de la surface corporelle (SC)), de grade 2 dans 2 cas (5,3%) (érythème atteignant 10 à 30% de la SC) et de grade 3 dans 2 cas (5,3%) (érythème atteignant >30% de la SC et décollement bulleux). Le délai médian d'apparition était de 16 jours [1-155]. Deux patients présentaient une onychomadèse des 10 ongles des mains 3 semaines après un épisode de photosensibilité de grade 2 et 3. Ces épisodes survenaient à 152 et 213 jours de traitement respectivement.

Dans un cas de photosensibilité cutanée grade 3 (décollement bulleux du dos des mains) associé à un angioedème récidivant (probablement histaminique non allergique), le traitement était interrompu de manière définitive (absence de contre-indication mais refus de réintroduction de la patiente). Une interruption transitoire (48h) était nécessaire chez un patient, une réduction de dose chez un autre patient (Tableaux 4, 5, 6). Un renforcement des consignes de photo protection était préconisé dans tous les cas. Un traitement par dermocorticoïdes était nécessaire dans 1 cas, un traitement par émollient dans 1 cas, une abstention thérapeutique était suffisante dans 4 cas (DM dans 4 cas).

Effets indésirables cutanés	Population d'étude (N=38)						
	N (%) médiane [ext]						
	Evolution						
	Tous grades	Délais d'apparition (jours)	Résolution malgré la poursuite	Persistance ou récursive supportable malgré la poursuite	Résolution à l'arrêt transitoire ou définitif*	Persistance à l'arrêt**	DM
Rash	15 (39,5)						
non folliculaire	9 (23,7)	61 [11-342]	6 (15,8)	1 (2,6)	2 (5,3)	0	0
folliculaire	6 (15,8)	19,5 [3-166]	4 (10,5)	2 (5,3)	0	0	0
Photosensibilité cutanée	11 (28,9)						
cutanée	9 (23,7)	16 [1-155]	2 (5,3)	4 (10,5)	2 (5,3)	1 (2,6)	0
onychomadèse	2 (5,3)	[152-213]	2 (5,3)	0	0	0	0
Xérose cutanée	10 (26,3)	14 [1-169]	2 (5,3)	8 (21)	0	0	0
Kératose pilaire	9 (23,7)	98 [1-353]	1 (2,6)	8 (21)	0	0	0
Panniculite neutrophilique	6 (15,8)	18 [5-237]	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	0	0
Hyperkératose (hors palmoplantaire)	5 (13,2)	21 [1-251]	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0	2 (5,3)
Papillome verruqueux	4 (10,5)	15 [5-25]	0	2 (5,3)	0	1 (2,6)	1 (2,6)
Prurit	4 (10,5)	13 [1-70]	2 (5,3)	1 (2,6)	0	1 (2,6)	0
Alopécie	3 (7,9)	187 [101-273]	0	1 (2,6)	1 (2,6)	0	1 (2,6)
Efflorescence de nævus	2 (5,3)	188 [10-366]	0	1 (2,6)	0	0	1 (2,6)
Folliculite	1 (2,6)	86	1 (2,6)	0	0	0	0
Autres EIC	6 (15,8)						
prurigo strophulus	3 (7,9)	41 [41-138]	2 (5,3)	0	0	0	1 (2,6)
œdème palpébral	2 (5,3)	24	1 (2,6)	0	0	0	1 (2,6)
angioedème récidivant	1 (2,6)	3	0	0	1 (2,6)	0	0

**Tableau 6. Evolution de chaque type d'EIC**

\* Arrêt pour EIC ou pour autre cause, \*\* Arrêt pour autre cause

DM: données manquantes, ext: extrêmes, VMF: vémurafénib

### 3. Xérose cutanée

La xérose cutanée était fréquente (10 patients, 26,3%) : 7 cas de grade 1 (18,4%) (<10% de la SC sans prurit associé ni érythème), 2 grade 2 (5,3%) (10-30% de la SC et associé à un

érythème ou un prurit) et 1 de grade 3 (>30% de la SC et la présence d'un prurit très invalidant). Le délai médian d'apparition était de 14 jours [1-169]. La xérose ne nécessitait jamais d'arrêt, de suspension ou de réduction de dose du VMF mais seulement des soins locaux par des émoullients dans 50% des cas (DM 50%) (Tableau 4,5,6).

#### 4. Kératose pilaire.

Une kératose pilaire était rapportée chez 9 patients (23.7%). Le délai médian d'apparition de la kératose pilaire était de 98 jours [1-353]. La kératose pilaire était de grade 1 chez 7 patients (18,4%), de grade 2 chez 2 patients (5,3%). L'atteinte prédominait par ordre de fréquence au niveau du visage et des membres supérieurs (55,5%), des membres inférieurs (44,4%), du tronc (33,3%) et des fesses (22,2%). La kératose pilaire ne nécessitait pas de modification du traitement par VMF. Elle était traitée par des émoullients (33,3%) ou kératolytiques (11.1%). Une abstention était suffisante dans 22.2% des cas (33,3% DM). Elle persistait sous traitement à un degré supportable dans 88,9% des cas et régressait malgré la poursuite du traitement dans 11,1% des cas (Tableau 4,5,6) (Figure3).



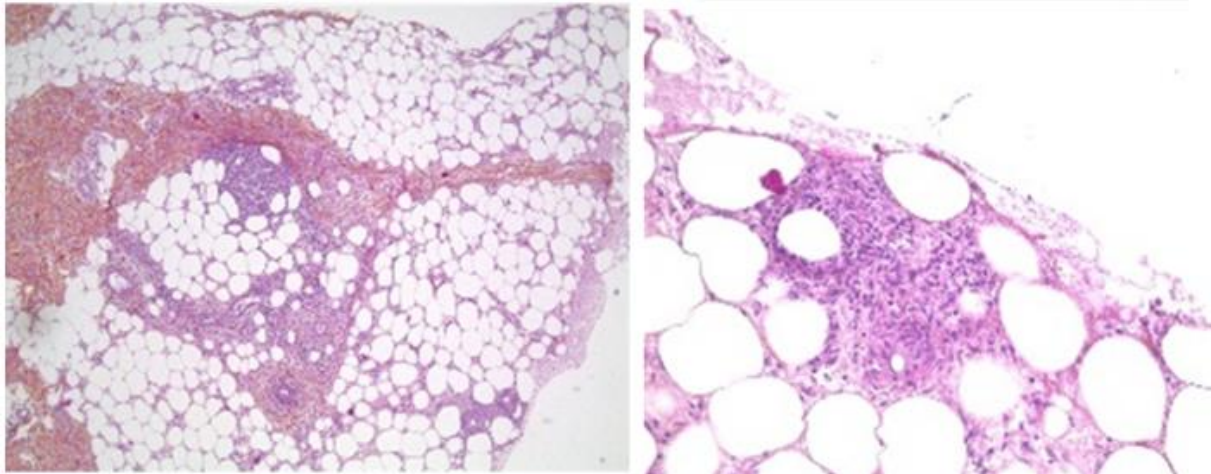
**Figure 3. Kératose pilaire**

## 5. Panniculite neutrophilique

Six patients (15,8%) présentaient une panniculite neutrophilique, de grade 2 dans tous les cas. Il existait dans tous les cas une atteinte des membres inférieurs, associée dans 66,7% des cas à une atteinte des fesses, 50% des cas à une atteinte des membres supérieurs et dans 16,7% des cas à une atteinte du tronc. Aucune lésion du visage n'était observée. Les lésions se présentaient sous forme de nodules sous cutanés de couleur normale ou érythémateux, chauds, sensibles voire douloureux (Figure 4 et 5). Le nombre de lésion variait entre 1 et 20. Les lésions apparaissaient dans un délai médian de 18 jours de traitement [5-237]. Le VMF était suspendu chez 2 patients (5 jours et 11 jours). La dose était réduite de moitié de manière définitive chez 2 patients et de manière transitoire chez 1 patient. Chez 1 patient, le traitement était poursuivi à l'identique sans interruption. Un traitement était introduit dans 2 cas : dermocorticoïdes dans 1 cas, colchicine puis anti-inflammatoire non stéroïdien dans 1 cas. Aucun traitement supplémentaire n'était réalisé dans les 4 autres cas. Le délai moyen de disparition des lésions de panniculite était de 15,1 jours [4-108]. Les lésions régressaient dans tous les cas. Deux patients présentaient une récurrence ne gênant pas la poursuite du traitement (Tableau 4,5,6).



**Figure 4. Panniculite neutrophilique**



**Figure 5. Histologie de panniculite neutrophilique : hypodermite lobulaire avec infiltrat de polynucléaires neutrophiles et lympho-histiocytes.**

#### 6. Hyperkératose non palmoplantaire

Cinq patients (13,2%) présentaient une hyperkératose non palmoplantaire grade 1 (cuir chevelu dans 3 cas, pli inter fessier dans 1 cas, ombilic et mamelon dans 1 cas). Aucune modification du traitement par VMF n'était nécessaire. Chez 1 patient l'hyperkératose persistait sous VMF et chez 1 patient elle disparaissait malgré la poursuite du VMF (DM pour les 3 autres) (Tableau 4,5,6).

## 7. Prurit

Un prurit diffus était observé chez 4 patients (10,5%) : 1 cas associé à une kératose pileuse, 1 à une xérose, 1 à une poussée d'eczéma, 1 à des lésions cutanées de HCL. Le prurit était de grade 1 dans 1 cas et de grade 2 dans 3 cas. Chez un patient présentant un prurit de grade 2, la dose était réduite de moitié. Aucune suspension n'était réalisée. Le traitement était l'abstention thérapeutique (1 cas de grade 1) ou les émoullients (2 cas de grade 2) (25% MD) (Tableau 4,5,6).

## 8. Papillomes verruqueux

Quatre patients (10,5%) développaient un ou plusieurs papillomes verruqueux de grade 1. Dans 3 cas il s'agissait d'une lésion unique, palmaire, plantaire ou du visage. Dans le 4<sup>ème</sup> cas, il s'agissait d'une dizaine de lésions papillomateuses vulvaires. Le délai médian d'apparition était de 15 jours [5-25] après l'initiation du traitement par VMF. L'abstention thérapeutique était suffisante dans 50% des cas (50% de DM). Les lésions disparaissaient en 1 mois et demi chez un des patients. Chez un autre patient, la lésion persistait après l'arrêt du VMF. Chez le dernier patient la lésion persistait sous VMF (DM sur l'évolution chez le dernier patient) (Tableau 4,5,6).

## 9. Alopécie

Trois patients présentaient une alopécie (7,9%) dont 2 grade 1 (DM chez 1 patient). Ils présentaient tous une alopécie des sourcils, 1 patient avait une alopécie du cuir chevelu et 1 une modification de la texture des cheveux (ondulés). Le délai médian d'apparition était de 187 jours [101-273] après le début du traitement par VMF. Une abstention thérapeutique était suffisante chez 2 patients (66,7%), la prise en charge du 3<sup>ème</sup> patient n'était pas connue. Cet



EIC persistait sous traitement dans 1 cas, régressait après l'arrêt du traitement dans un autre cas (DM pour le dernier patient) (Tableau 4,5,6).

#### 10. Efflorescence de nævus

Une efflorescence de nævus était observée chez 2 patients (5.3%), notée dans un cas au 10<sup>ème</sup> jour de traitement et dans l'autre cas à 1 an de traitement. Aucune lésion ne justifiait une exérèse. Cet EIC ne nécessitait pas de modification du traitement par VMF (Tableau 5,6).

#### 11. Folliculite

Une folliculite grade 1 était observée chez 1 seul patient (2,6%), 3 mois après l'introduction du VMF. Elle disparaissait en 1 mois sans nécessité de modifier le traitement par VMF (Tableau 4,5,6).

### **B. EIC non connus chez l'adulte ou l'enfant**

D'autres EIC étaient observés chez 6 patients (15,8%).

#### 1. Angioedème récidivant

Une patiente a présenté 3 épisodes d'angioedème de la lèvre inférieure au 3<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 32<sup>ème</sup> jours de traitement par VMF. Le premier et le troisième épisode étaient associés à des manifestations de photosensibilité (au 3<sup>ème</sup> épisode, photosensibilité de grade 3 avec décollement cutané du dos des mains). Ces épisodes n'étaient pas associés à de l'urticaire. Les explorations ne montraient pas d'argument pour un angioedème bradykinique. En l'absence de photosensibilité associée au 2<sup>ème</sup> épisode, la cause phototoxique n'était pas retenue. Une étiologie histaminique non allergique était donc retenue comme la plus probable. La décision de réintroduire le traitement était prise, mais la patiente ne donnait pas son accord (patiente

alors âgée de 20 ans). L'angioedème était évalué de grade 2. On n'observait pas de récurrence après l'arrêt du traitement (Tableau 4,5,6).

## 2. Œdème palpébral

Un œdème palpébral grade 1 était retrouvé chez 2 patients (5,3%). Dans un cas, il s'agissait d'un œdème survenant sur des lésions tumorales (xanthelasma avec apparition d'œdème périorbitaire). Il n'existait pas d'urticaire associé (Tableau 4,5,6).

## 3. Prurigo strophulus

Chez 3 patients (7,9%) on observait un prurigo strophulus grade 1 : lésions papulo vésiculeuses des membres inférieurs évoluant vers des croûtes, prurigineuses. Absence de notion de piqure d'insecte chez le patient ou sa famille dans tous les cas. Chez 2 patients cet EIC disparaissait malgré la poursuite du VMF (DM pour le patient restant) (Tableau 4,5,6).

## 4. Autres EI observés dans un cas unique

On observait un rash acnéiforme, une urticaire, une langue dépapillée tous de grade 1, un eczéma des creux poplités et axillaires de grade 2. Tous ces EIC ne nécessitaient pas de modification de traitement.

Le Tableau 7 résume les EIC détaillés par patient.

No.	Sexe	Photosensibilité	Xérose cutanée	Rash	Kératose pileaire	Rash folliculaire	Panniculite neutrophilique	Papillome verruqueux	Prurit	Alopécie	Efflorescence naevus	Folliculite	Autres EIC
1	M	x	x	x	x					x		x	oedème palpébral, hyperkératose pli interfessier et ombilic rash acnéiforme
2	F	x		x	x		x						
3	M												
4	F		x		x		x	x		x			hyperkératose mamelonnaire, langue dépapillée angioedème
5	F	x											
6	F					x			x				hyperkératose cuir chevelu
7	F												
8	F	x											
9	F												
10	F												
11	F												
12	M				x								
13	F			x									
14	M												
15	F		x	x									prurigo strophulus panniculite possible
16	F	x	x	x									
17	M												
18	F					x							oedème paupière lésée
19	M	x			x		x	x					
20	F												
21	M	x		x	x		x			x			prurigo strophulus, urticaire
22	M			x									
23	M			x									
24	F												
25	F												
26	M		x										panniculite possible
27	M		x		x								
28	F	x				x							
29	F												
30	M	x					x						hyperkératose cuir chevelu, prurigo strophulus
31	F	x											
32	F	x											
33	M												
34	F			x									
35	F		x		x								
36	M												
37	F	x											eczéma poplité et axillaire hyperkératose cuir chevelu
38	M				x		x	x	x		x		

Tableau 7. EIC détaillés par patient

## 6. EIG : Fréquence, sévérité, impact sur la poursuite du traitement et description

Tous les EIG observés sont détaillés dans le Tableau 8.

Treize patients (34,2%) ont présenté des EIG.

Effets indésirables généraux	Population de l'étude (N=38) N (%)						
	Tous grades	Grades			Réduction dose	Arrêt temporaire	Arrêt définitif
		1	2	3			
Total	13 (34,2)						
Asthénie	6 (15,8)	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	0
Fièvre	4 (10,5)	4 (10,5)	0	0	1 (2,6)	0	1 (2,6)
Arthralgie	3 (7,9)	2 (5,3)	1 (2,6)	0	0	1 (2,6)	0
Nausée	3 (7,9)	3 (7,9)	0	0	0	0	0
Diarrhée	2 (5,3)	2 (5,3)	0	0	1 (2,6)	1 (2,6)	0
Céphalée	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0	0	0	0
Allongement du QT	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0	0	0	0
Augmentation transaminases	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0	0	0	0
Autres EIG	5 (13,2)	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	3 (7,9)	2 (5,3)	0

**Tableau 8. Fréquence, sévérité et impact sur la poursuite du traitement de chaque type d'EIG**

VMF: vémurafénib

### 1. Asthénie

Une asthénie était rapportée chez 6 patients (15,8%) : 2 grades 1, 2 grades 2 et 2 grades

3. Dans les 2 cas de grade 3, une fièvre était associée et le traitement était interrompu pendant 1 et 3 mois. Chez 2 patients une réduction de dose était nécessaire. Chez 2 patients, l'asthénie persistait à un degré ne gênant pas la poursuite du traitement. Chez les autres patients, l'asthénie était résolutive rapidement malgré la poursuite du traitement.

### 2. Fièvre

Quatre patients (10,5%) présentaient une fièvre grade 1. Chez un patient la fièvre était associée à une asthénie, une hypotonie et de myalgies. Dans ce contexte le VMF était arrêté

de manière définitive. Dans 2 cas, la fièvre disparaissait malgré la poursuite du VMF, dans un cas elle persistait à un niveau acceptable malgré la poursuite du VMF. Dans le dernier cas, la fièvre disparaissait après l'interruption.

### 3. Arthralgies

Des arthralgies étaient observées chez 3 patients (7,9%) : 2 grades 1, 1 grade 2. Le délai médian d'apparition était de 267,5 jours [108-427] depuis l'initiation du traitement par VMF. Une suspension transitoire du VMF était nécessaire dans le cas de grade 2.

### 4. Nausées

Trois patients (7,9%) présentaient des nausées grade 1 sans nécessité de modification du traitement par VMF. Chez 1 patient les nausées persistaient (DM pour les 2 autres).

### 5. Diarrhées

Des diarrhées grade 1 étaient observées chez 2 patients (5,3%) avec un délai moyen d'apparition de 52,5 jours [17-88]. Le VMF était suspendu pendant 3 jours chez un patient. Une réduction de dose était nécessaire chez le 2<sup>ème</sup> patient.

### 6. Céphalées

Des céphalées grade 1 étaient retrouvées chez 1 patient (2,6%), 1 semaine après initiation du VMF. Elles disparaissaient à l'arrêt du VMF (interrompu pour une autre raison).

### 7. Allongement du QT

Un allongement du QT de grade 1 était retrouvé chez 1 patient (2,6%), 2 semaines après le début du traitement par VMF. Aucune modification de dose n'était entreprise.

#### 8. Perturbation du bilan hépatique

Une élévation des transaminases grade 1 était observée chez 1 patient (2,6%), 25 jours après l'introduction du VMF. Aucune modification de dose n'était entreprise.

#### 9. Autres EIG

D'autres EIG étaient rapportés chez 5 patients (13,2%) : des clonies des membres et du cou grade 3, une hypotonie et des myalgies grade 2, un épisode infectieux grade 2, une dysgueusie grade 1 et une constipation grade 1.

La Tableau 9 résume les EIG détaillés par patient.

No.	Sexe	Asthénie	Fièvre	Arthralgie	Nausée	Diarrhée	Céphalée	EQT	TA	Autres EIG
1	M									
2	F			x						
3	M	x	x							hypotonie, myalgie
4	F	x	x	x	x					dysgueusie
5	F	x					x		x	
6	F					x				
7	F									
8	F									
9	F									
10	F									
11	F									
12	M									
13	F									
14	M									
15	F									
16	F		x							
17	M									
18	F									
19	M	x		x						
20	F									
21	M	x	x		x	x				
22	M									
23	M									
24	F									
25	F									
26	M									
27	M									clonies membres et nuque
28	F									
29	F									
30	M									
31	F									
32	F									
33	M							x		
34	F									
35	F									
36	M									
37	F									
38	M	x								constipation

**Tableau 9. EIG détaillés par patient**

EQT: allongement du QT, TA : augmentation du taux de transaminases

## DISCUSSION

Ce travail portait sur les EIC observés dans une cohorte de 38 enfants atteints d'HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup> traités par VMF en monothérapie.

Trente enfants (78,9%) présentaient au moins un EIC, tandis que 13 enfants (34%) présentaient au moins un EIG. Les EIC les plus fréquents étaient le rash (39,5%), folliculaire (15,8%) ou non (23,7%), la photosensibilité (28,9%), la xérose cutanée (26,3%), la kératose pilaire (23,7%), la panniculite neutrophilique (15,8%). Aucun cas de tumeur cutanée, de toxidermie sévère ni de syndrome main pied n'était rapporté.

Les EIC étaient majoritairement peu sévères (65,8% de grade 1, 26,8% de grade 2), 3,7% de grade 3, pas de grade 4 ou 5.

Un seul EIC entraînait l'arrêt définitif du traitement (angioedème de lèvre récidivant, probablement d'origine histaminique non allergique de grade 2 associé à une phototoxicité grade 3). Après explorations, la réintroduction du VMF n'était pas contre indiquée, mais refusée par la patiente.

Six pourcents des EIC nécessitaient un arrêt transitoire (1 photosensibilité, 2 rashs non folliculaires et 2 panniculites neutrophiliques). Une réduction de dose permanente était réalisée pour 9,8% des EIC (1 photosensibilité, 2 rashs non folliculaires, 2 rashs folliculaires, 3 panniculites et 1 prurit). Une réduction de dose transitoire était nécessaire dans un cas (réduction de dose pendant 72h pour un cas de panniculite).

La majorité des EIC n'impactait pas la poursuite du traitement. Dans 29 cas (35,4%), l'EIC régressait malgré la poursuite du VMF. Dans 33 cas (40,2%) l'EIC persistait à un niveau



supportable malgré sa poursuite ou réintroduction. Aucun EIC ayant justifié un arrêt de traitement (transitoire ou définitif) ne persistait après l'arrêt.

## **1. Validité interne de l'étude**

### **A. Forces de l'étude**

Cette étude a permis de décrire les EIC du VMF en monothérapie dans une cohorte pédiatrique d'HCL: fréquence, sévérité, impact sur la poursuite du traitement, description sémiologique.

Le profil de tolérance dermatologique du VMF est bien connu chez l'adulte atteint de mélanome métastatiques (23,24,27,38). En population pédiatrique, jusqu'à présent, les EIC du VMF n'ont été rapportés que sur des cas uniques ou petites séries, ne permettant pas de décrire un profil de tolérance global (29–32,37,39). De plus, seulement quelques cas d'HCL traités par VMF ont été rapportés, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant (22,36).

Cette étude est, à notre connaissance, à la fois la plus grande série de patients pédiatriques traités par anti-BRAF, et la plus grande série de patients traités par anti-BRAF pour HCL.

Il s'agit d'une étude multicentrique menée dans le cadre du réseau Euro-Histio-Network, réseau regroupant l'ensemble des centres de référence nationaux pour la prise en charge de l'Histiocytose au niveau européen. Ceci a permis d'augmenter au maximum l'effectif pour une pathologie rare. D'autre part, les centres du réseau Euro-Histio-Network

réalisant des prises en charges conformes aux recommandations internationales, la définition des cas était standardisée (critères diagnostics histologiques, classifications, analyse en biologie moléculaire).

Une durée prolongée de l'étude (entre octobre 2013 et janvier 2018) a permis d'augmenter au maximum l'effectif mais aussi d'augmenter la durée d'observation sous traitement, permettant de mettre en évidence des EI pouvant survenir de manière tardive sous traitement.

Enfin, la gradation des EIC centralisée par deux dermatologues selon l'échelle CTCAE permettait une évaluation standardisée et reproductible.

## **B. Limites de l'étude**

L'absence de groupe contrôle dans ce travail ne permet pas d'évaluer la fréquence des EIC réellement imputables au VMF.

Par ailleurs, malgré le caractère multicentrique et une durée d'étude prolongée, la taille de l'effectif reste peu importante. L'effectif pour chaque EIC est faible, limitant la validité de la description de chaque EIC.

Il existait pour certaines variables un grand nombre de données manquantes en raison du schéma rétrospectif de l'étude. Les données manquantes étaient complétées par des entretiens avec le dermatologue, pédiatre ou parents de l'enfant traité lorsque que possible, mais avec un risque de biais de mémoire.

Chez l'enfant, la dose optimale de VMF n'est pas connue. Dans notre étude, la dose n'était pas standardisée, allant de 12 à 41mg/kg/jr. Une analyse de pharmacocinétique était réalisée pour identifier la dose optimale pour chaque enfant et rechercher un éventuel effet dose pour chaque EI. Ces données n'ont pas pu être analysées dans ce travail. L'homogénéité du groupe en termes de concentration plasmatique de VMF n'est donc pas connue, ce qui est une limite importante de ce travail. De plus, un lien entre concentration plasmatique et EI n'a pas pu être recherché.

Enfin, seulement 10,5% des patients étaient suivis de manière systématique mensuelle par un dermatologue. Les autres patients étaient suivis de manière mensuelle par leur pédiatre avec un examen dermatologique ponctuel si jugé nécessaire. De ce fait, la fréquence des EIC est peut-être sous-estimée. En effet, dans une étude prospective menée par des dermatologues sur les EIC chez 42 patients adultes, 100% des patients présentaient au moins un EIC, tandis que les études menées par les oncologues rapportent des chiffres inférieurs (92 %) (40). Dans notre étude, il est possible que les EIC pauci symptomatiques ou asymptomatiques aient pu être sous rapportés : kératose pileuse, papillomes verruqueux mais surtout modification de nævus, kératoses actiniques, lésions tumorales de très petite taille et de diagnostic accessible en dermoscopie uniquement. De plus, les photographies cliniques n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des enfants. La description des EIC n'était donc pas systématiquement réalisée par un dermatologue, pas centralisée ni standardisée.

## 2. Caractéristiques de la population de l'étude

L'âge médian au diagnostic dans notre étude était de 2,2 ans. L'âge médian au diagnostic de l'HCL dans la littérature est plus élevé, estimé entre 3,2 et 3,5 ans (1,20).

Dans la série d'Héritier *et al*, la prévalence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> était significativement plus élevée avant 3 ans qu'après (20). De plus, les patients inclus dans notre étude étaient atteints d'HCL sévères et réfractaires. Or, on sait que les formes sévères touchent plus fréquemment les enfants de moins de 2 ans (1). Le lien entre l'âge jeune, la sévérité et le statut BRAF<sup>V600E</sup> explique probablement que l'âge médian dans notre cohorte soit inférieur à celui connu dans les séries d'HCL générales.

Le sex ratio dans notre d'étude était de 0,6 tandis qu'il est estimé entre 1,1 et 1,2 dans les séries d'HCL pédiatrique générales (1,20). Dans l'étude d'Héritier *et al*, la prévalence de la mutation activatrice BRAF<sup>V600E</sup> n'était pas significativement différentes entre les filles et les garçons (20). Une corrélation éventuelle entre sévérité d'HCL et sexe n'est pas connue. Nous n'avons donc pas d'explication formelle pour la prédominance de fille dans cette étude. Cette constatation pourrait être liée uniquement au faible effectif.

Dans notre étude la prévalence du type RO+ MS était de 65,8%. Dans l'étude d'Héritier *et al*, la prévalence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> était significativement plus élevée dans les atteintes multisystémiques, et en particulier avec atteinte d'organe à risque. Ceci explique le nombre élevé de RO+ MS par rapport aux séries générales (estimés à 15,6%) (20).

La prévalence du type MS RO- dans notre étude était de 18.4%, similaire à la population générale (16,2%) (20). La prévalence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> est plus élevée dans les atteintes multi systémiques, on s'attendrait donc à ce que la prévalence de la forme MS RO-

soit plus élevée dans notre population d'étude. Ces formes sont peut-être moins souvent réfractaires au traitement de première ligne, ce qui expliquerait l'absence de surreprésentation de ces formes dans notre population (20).

La prévalence de la forme ND était de 15% dans notre étude alors qu'elle représente 7% des HCL générales (20). La prévalence des mutations BRAF<sup>V600E</sup> dans les formes ND n'est pas connue. En revanche, la surreprésentation des formes ND peut s'expliquer par leur caractère réfractaire au traitement.

Enfin, aucun cas de type SS ou Lung n'était inclus dans l'étude tandis que leur prévalence dans les séries d'HCL générale sont de 62 et 6% respectivement. Ceci peut s'expliquer par la faible prévalence de mutation BRAF<sup>V600E</sup> dans ces formes (20).

Les patients étaient majoritairement de phototype II et III dans notre étude (23,7 et 26,3% respectivement). Nous n'avons pas retrouvé de donnée sur la répartition des phototypes des patients atteints d'HCL dans la littérature.

La durée médiane du traitement par VMF dans notre étude était de 183,5 jours [20-759]. Dans les études sur l'efficacité et la tolérance du VMF dans le mélanome métastatique, la durée médiane de traitement est entre 152 et 380,2 jours (27,38). La durée d'exposition au VMF dans notre étude est donc comparable mais plutôt faible.

### **3. Fréquence de l'ensemble des EIC**

Dans notre étude 78,9% des enfants présentaient au moins un EIC. Comme dans les données de la littérature concernant l'adulte, les EIC étaient donc très fréquents sous VMF. Dans l'étude de Robert *et al.* décrivant prospectivement les EIC du VMF chez 42 adultes atteints de mélanome métastatique, 100% présentaient au moins un EIC (24). Les EIC seraient donc peut-être plus fréquents chez l'adulte.

La fréquence des EIC dans notre étude a pu être sous-estimée en raison du grand nombre de données manquantes, de l'absence de suivi dermatologique systématique prospectif. La faible durée d'exposition au VMF pourrait aussi expliquer cette différence. Il pourrait enfin s'agir d'une différence réelle, expliquée par un profil de tolérance différent, avec notamment l'absence de lésions tumorales induite.

Dans notre étude, comme dans les données de la littérature chez l'adulte, les EIC étaient plus fréquents que les EIG (34%)(27,38). Aucun EIC ne semblait associé à un type d'EIG.

### **4. Sévérité de l'ensemble des EIC**

Dans notre étude les EIC étaient majoritairement peu sévères (65,8% de grade 1, 26,8% de grade 2) seulement 3,7% de grade 3 (DM 3,7%) et pas de grade 4 ou 5.

Dans la littérature, chez l'adulte, les EI sévères sont plus fréquents. Dans l'étude de Larkin *et al.* décrivant les EI chez 3222 patients, 46% des patients présentaient un EI grade 3 ou 4. Les EI sévères (grades 3 ou 4) étaient majoritairement retrouvés chez des patients de

plus de 75 ans (27). La fréquence précise de l'ensemble des EIC sévères chez l'adulte n'est pas connue.

La faible fréquence des EI sévères dans notre étude s'explique en partie par l'absence de lésions tumorales, EIC de grade 3 minimum. Une meilleure photo protection chez l'enfant que chez l'adulte pourrait expliquer la fréquence moindre des réactions de photosensibilité sévère. Enfin, une explication en lien avec les concentrations sériques de médicament, mieux adaptées chez l'enfant que chez l'adulte, est possible.

## **5. Impact de l'ensemble des EIC sur la poursuite du traitement**

Dans notre étude, les EIC n'impactaient généralement pas la poursuite du traitement. Le traitement était arrêté définitivement dans un seul cas (angioedème récidivant et photosensibilité). Dans ce cas, la réintroduction du traitement n'était pas contre indiquée, mais refusée par la patiente. Un arrêt transitoire était nécessaire dans 6% des EIC (1 photosensibilité, 2 rashes non folliculaires et 2 panniculites). Une réduction de dose était nécessaire dans 10,9% des EIC (1 photosensibilité, 2 rashes non folliculaires, 2 rashes folliculaires, 3 panniculites neutrophiliques et 1 prurit).

Chez l'adulte, dans l'étude de Robert *et al.*, la plupart des EIC régresaient sous traitement symptomatique. Aucun EIC ne conduisait à l'arrêt, ni transitoire ni définitif du traitement par VMF. Il n'existait pas de donnée sur le pourcentage de réduction de dose (24). Dans l'étude BRIM-3, le traitement par VMF était interrompu dans 7% des cas du fait des EI, cutané ou généraux (38). Il n'existait pas non plus de donnée sur le pourcentage de réduction de dose.

Les interruptions de traitements étaient donc plus fréquentes dans notre étude que chez l'adulte, alors que les EIC étaient globalement moins sévères. Ceci peut s'expliquer par un seuil de tolérance moindre des EI chez l'enfant, par l'absence d'algorithme de prise en charge des EI prédéfini chez l'enfant.

Chez l'adulte, la gestion des EI du VMF repose sur le traitement symptomatique et la réduction de dose par paliers prédéfinis, à plusieurs reprises si nécessaire. Une interruption de dose transitoire est indiquée en cas d'EI grade 3 ou 4 évolutif. La réintroduction est possible lorsque l'EI disparaît. Dans ces conditions, les EI justifient plus souvent des réductions de dose que des interruptions de traitement.

## **6. Evolution de l'ensemble des EIC**

Dans notre étude, aucune modification du traitement n'était nécessaire dans la plupart des cas : 40,2% des EIC persistaient à un degré acceptable sous VMF et 35,4% régressaient malgré la poursuite du VMF. Aucun EIC ayant justifié un arrêt de traitement (transitoire ou définitif) ne persistait après l'arrêt.

Ces données sont comparables à celle connues chez l'adulte : les EI peuvent dans la plupart des cas régresser ou s'amender malgré la poursuite du traitement (24).



## 7. Description de chaque type d'EIC

### A. Rash

Le rash sous VMF est lié à une perturbation de la signalisation en aval des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) dans les follicules pileux. Ceci induirait une modification de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire avec production excessive de kératine, absence d'apoptose kératinocytaire. L'ensemble aboutit à une inflammation et un épaissement épidermique à prédominance folliculaire (42). Ce mécanisme ne correspond pas à une hypersensibilité mais à une toxicité directe, ce qui explique que la poursuite du traitement ou la réintroduction soit possible dans la majorité des cas.

Il existe cependant, à part, d'authentiques cas d'hypersensibilité retardée. Des toxidermies sévères sous VMF sont rapportées dans la base mondiale de pharmacovigilance : 71 cas de syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 51 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 30 cas de syndrome de Lyell. Quelques cas sont rapportés dans la littérature (43–46). Dans ces situations, la réintroduction du traitement est impossible.

Dans notre étude, la prévalence du rash était de 39,5%. Chez l'adulte des fréquences allant de 14,8 à 55% sont décrites (23,24,27,38). La fréquence du rash semble donc comparable chez l'enfant et l'adulte. Aucune toxidermie sévère (Syndrome de DRESS, Lyell ou Stevens Johnson) n'était observée dans notre étude. Chez l'adulte, ces événements sont très rares, l'absence de cas dans une série de 38 enfants est donc attendue.

Robert *et al* décrivent 55% de rash folliculaires tandis que dans notre étude, 15,8% étaient folliculaires, et 23,7% non folliculaires. Cette distinction n'est pas toujours faite dans la littérature, peu de données précises sont disponibles. Dans notre étude, le rash non

folliculaire atteignait plus souvent le tronc, tandis que le rash folliculaire atteignait plus fréquemment le visage. La plupart des rashes ayant été décrits par des non dermatologues, et les photographies cliniques n'étant pas disponibles pour tous les enfants, cette distinction est probablement peu fiable dans notre étude. En revanche la fréquence des rashes n'est probablement pas sous-estimée puisqu'il s'agit d'un EI évident et donc non sous diagnostiqué par le pédiatre.

Dans notre étude, aucun rash de grade supérieur à 2 n'était observé, tandis que 5% de rash grade 3 étaient observés dans l'étude BRIM 3 (38). Le traitement par VMF était interrompu transitoirement (2 cas) ou la dose réduite (4 cas). Dans tous les cas, comme le plus souvent chez l'adulte, le traitement était réintroduit ou poursuivi sans récurrence.

## **B. Photosensibilité**

Le VMF est responsable d'une phototoxicité UVA dépendante dont la physiopathologie reste incomplètement comprise (47–49). Une hypothèse serait l'inhibition de la ferrochelatase par le VMF qui induirait une accumulation de protoporphyrine dans certaines cellules et de ce fait une photosensibilité (50). Cette photosensibilité régresse après 2 mois d'arrêt du VMF chez l'adulte (49).

La prévalence de la photosensibilité était de 26% dans notre étude. Chez l'adulte, cette prévalence a été rapportée entre 31 et 52% et semble donc plus élevée que dans notre étude (24,34). Pourtant, les enfants sont plus photosensibles du fait d'une peau plus fine, d'un taux plus important d'absorption transcutanée et perte d'eau transépidermique plus importante (51). La fréquence d'évènements de photosensibilité plus faible dans notre population s'explique probablement par le fait que les recommandations de photoprotection chez le

nourrisson sont l'absence totale d'exposition directe aux UV (51). Comme pour le rash, une sous-estimation par sous diagnostic est peu probable étant donné le caractère très symptomatique des réactions de photosensibilité.

La photosensibilité comptait dans notre étude parmi les EIC les plus sévères (2 grades 3, une interruption définitive, une interruption transitoire et une réduction de dose). La recherche d'une corrélation entre la survenue d'une photosensibilité et la concentration plasmatique permettrait de définir si la réduction de dose est pertinente. Dans tous les cas le renforcement de la photo protection est indispensable.

### **C. Kératose pilaire**

La physiopathologie de la kératose pilaire est similaire à celle du rash folliculaire : la perturbation de la voie EGFR induirait une hyperprolifération kératinocytaire (42).

Dans notre étude, la prévalence de la kératose pilaire est de 23,7%. Chez l'adulte, une prévalence de 16,7% est rapportée dans une revue de la littérature, comparable à celle de notre étude (26)(26)(26). Cet EIC peu invalidant a pu être sous diagnostiqué dans notre étude en l'absence d'un examen dermatologique systématique. Il a peu de retentissement sur la qualité de vie du patient et la gestion du traitement par VMF.

### **D. Xérose cutanée**

La physiopathologie de la xérose cutanée sous VMF n'est pas documentée.

Dans notre étude la prévalence de la xérose cutanée était de 26,3%. Chez les adultes la prévalence était de 33% dans l'étude de Robert *et al.* (24). Ces fréquences sont comparables. La xérose, peu symptomatique, a pu être sous diagnostiquée, au même titre que la kératose pilaire. Son impact est également faible.

### **E. Panniculite neutrophilique**

La régulation des polynucléaires neutrophiles (PNN) est médiée par la voie des MAPK, en particulier les protéines Extracellular signal Regulated Kinase (ERK) et p38. Le blocage de cette voie par le VMF pourrait déréguler la migration des PNN et ainsi expliquer les réactions neutrophiliques secondaires au VMF (52–55).

Dans notre étude la prévalence de la panniculite neutrophilique était de 15,8%. Chez l'adulte elle était de 14% dans l'étude de Robert *et al.* (24). La prévalence de cet EIC paraît similaire chez l'adulte et chez l'enfant. Comme chez l'adulte, une poursuite du traitement est possible. Des récives à un degré acceptable sont observées sous traitement. La recherche d'un effet dose permettrait d'établir si une réduction de dose est pertinente dans cette situation.

### **F. Hyperkératose et syndrome main pied**

Une hyperprolifération kératinocytaire peut être déclenchée par l'activation paradoxale de MAPK sur les cellules ne présentant pas de mutation BRAF, démontré *in vitro* et *in vivo* (56,57). Notre étude retrouvait une prévalence du phénomène d'hyperkératose à 13,2%. Dans

l'étude de Robert *et al.*, la prévalence de l'hyperkératose, uniquement mamelonnaire, est similaire, à 12% (24).

Le syndrome main pied se présente chez l'adulte sous la forme d'une hyperkératose inflammatoire localisée aux zones d'appui ou de friction palmo-plantaire, par le même mécanisme que l'hyperkératose non palmo-plantaire. Aucun syndrome main pied n'était observé dans notre étude. Chez l'adulte, sa prévalence a été rapportée à 60 % dans l'étude de Robert *et al.* (24). Les explications possibles pour l'absence de cas de syndrome main pied seraient un sous diagnostic par le pédiatre ou une durée d'exposition au traitement trop courte.

### **G. Papillome verruqueux**

Le papillome verruqueux bénin induit sous anti-BRAF serait lié en partie à une infection virale : l'analyse histologique de 30 lésions chez l'adulte, montrait un aspect anatomopathologique pouvant faire évoquer une cause virale (42).

Dans notre étude 4 enfants (10,5%) présentaient un ou plusieurs papillomes verruqueux tandis que chez l'adulte la prévalence rapportée est de 15 à 79 % (24,27,38). Cette différence peut être liée à un sous diagnostic de ces lésions, à une durée d'exposition au VMF trop courte. Il est possible aussi que les enfants de la cohorte n'aient pas été exposé au virus causal autant que l'adulte.

## **H. Angioedème et œdème palpébral**

Dans la littérature, à notre connaissance, il n'existe pas d'autre cas rapporté d'angioedème ni d'œdème. Dans notre étude, une patiente présentait un angioedème récidivant à 3 reprises de la lèvre inférieure étiqueté probablement histaminique non allergique. Ces épisodes étaient associés lors de 2 épisodes sur 3 à des manifestations de photosensibilité sévères. Il est donc possible que cet œdème de lèvre inférieure soit en partie lié à une phototoxicité.

Deux patients présentaient des œdèmes palpébraux, dont un en regard d'une zone d'infiltration tumorale (xanthélasma périorbitaire). Il pourrait s'agir dans ce cas de phénomènes inflammatoires liés à la fonte tumorale sous anti-BRAF. L'absence de groupe contrôle ne permet pas d'établir si ces EIC sont plus fréquents sous VMF chez l'enfant. Ces phénomènes n'étaient pas associés à une évolution sévère et ne doivent pas à priori contre indiquer la poursuite du traitement.

## **I. Cancers cutanés**

Sous anti-BRAF, il existe une activation paradoxale de la voie MAPK qui induit une stimulation des cellules présentant une mutation RAS (58). Les mutations N-RAS au niveau cutané seraient en partie induite par les UV (41).

Dans notre étude aucun carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire, kératoacanthome, kératose actinique, mélanome ni modification de nævus n'était retrouvé.

L'absence de suivi dermoscopique régulier ne permet pas d'exclure complètement que des lésions tumorales de petite taille, accessible uniquement au diagnostic dermoscopique, aient

été sous diagnostiquées. Il est possible également que la durée d'exposition au VMF ait été trop courte pour voir apparaître de telles lésions.

Cependant, l'absence de tumeur cutanée induite chez l'enfant peut s'expliquer par le fait que les enfants, ayant eu moins d'exposition aux UV, présentent moins de mutations N-RAS cutanées. Enfin, la fréquence des tumeurs cutanées chez les patients traités pour mélanome métastatique est probablement élevée aussi en raison de la présence, par définition, de facteurs prédisposants aux cancers cutanés (exposition solaire mais aussi phototype clair, prédisposition génétique) à l'image d'un adolescent de 16 ans traité par VMF pour mélanome métastatique et ayant présenté un CBC et un CE (33). Les patients de notre cohorte ne présentaient pas à priori ces facteurs prédisposant au cancer cutané.

## CONCLUSION

Ce travail a été conduit sur une cohorte européenne de 38 enfants traités par VMF en pour une histiocytose langerhansienne (HCL) réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup> entre octobre 2013 et janvier 2018.

Durant cette période, 78,9% des enfants ont présenté un effet indésirable cutané (EIC) : rash (39,5%) (23,7% non folliculaire et 15,8% folliculaire), photosensibilité (28,9%), xérose cutanée (26,3%), kératose pilaire (23,7%), panniculite neutrophilique (15,8%). Les EIC étaient très majoritairement peu sévères : 65,8% de grade 1, 26,8% de grade 2, 3,7% de grade 3 (1 xérose et 2 photosensibilités), aucun grade 4 ou 5.

Le VMF était arrêté définitivement dans un cas (angioedème récidivant histaminique non allergique et phototoxicité grade 3 avec un décollement bulleux du dos des mains pour lequel la réintroduction n'était pas contre indiquée, mais refusée par la patiente). L'arrêt transitoire du VMF était nécessaire dans 6% des cas (1 cas de photosensibilité, 2 cas de rash non folliculaire, 2 cas de panniculite neutrophilique). Une réduction de la dose, transitoire ou définitive, était nécessaire dans 10,9% des cas (1 cas de photosensibilité, 4 cas de rash dont 2 folliculaires, 3 cas de panniculite neutrophilique, 1 cas de prurit). La majorité des EIC ne nécessitait pas d'ajustement du traitement par VMF : 40,2% des EIC persistaient à un degré acceptable sous VMF, 35,4% régressaient malgré la poursuite du VMF.

Conformément au profil de tolérance du VMF connu chez l'adulte, les EIC étaient donc très fréquents, mais n'empêchaient généralement pas la poursuite du traitement. Des particularités sont cependant à noter.



Aucune tumeur cutanée maligne (carcinome épidermoïde, basocellulaire, mélanome, kératose actinique). Ceci pourrait s'expliquer par une fréquence moindre de mutations RAS UV-induites dans les kératinocytes chez l'enfant.

La fréquence du rash, folliculaire ou non, était similaire à la fréquence connue chez l'adulte, mais aucune toxidermie sévère (nécrolyse épidermique toxique, DRESS syndrome décrites chez l'adulte) n'était observée. Ceci s'explique probablement par le faible nombre d'enfants traités, ces évènements étant très rares chez l'adulte.

Les réactions de photosensibilité semblaient moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, possible reflet d'une meilleure photoprotection chez l'enfant.

Enfin, le syndrome main pied, fréquent chez l'adulte n'était observé chez aucun enfant.

Ces résultats sont à nuancer en raison du caractère rétrospectif de l'étude, de l'absence d'examen dermatologique mensuel systématique standardisé chez tous les enfants et du faible nombre de sujets inclus. Pour toutes ces raisons, certains EIC ont peut-être été sous-estimés.

Une meilleure connaissance du profil de tolérance cutané du VMF chez l'enfant peut permettre une gestion optimale du traitement, dans l'HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup>, mais aussi dans les autres indications pédiatriques oncologiques.

Ces résultats doivent donc être confirmés par une étude prospective, contrôlée, sur un effectif plus important, avec examen dermatologique mensuel standardisé. L'analyse des données de pharmacocinétique doit permettre de déterminer si certains EIC sont dose-dépendants. Enfin, les EIC à long terme, notamment tumoraux, doivent être évalués par un suivi prospectif des cohortes de patients pédiatriques traités par VMF.

## Conclusion de la thèse

THESE SOUTENUE PAR Amélie Cabanis Neron

**TITRE : ETUDE RETROSPECTIVE DES EFFETS SECONDAIRES CUTANES DU VEMURAFENIB DANS UNE COHORTE EUROPEENNE D'ENFANTS TRAITES POUR HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE REFRACTAIRE**

### CONCLUSION

Ce travail a été conduit sur une cohorte européenne de 38 enfants traités par vémurafénib (VMF) en pour une histiocytose langerhansienne (HCL) réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup> entre octobre 2013 et janvier 2018.

Durant cette période, 80% des enfants ont présenté un effet secondaire cutané (ESC) : photosensibilité (26%), xérose (26%), rash (non folliculaire 24% et folliculaire 16%), kératose pilaire (24%), panniculite neutrophilique (16%). Les ESC étaient très majoritairement peu sévères : 66% de grade 1, 26% de grade 2, 3.6% de grade 3 (1 xérose et 2 onychomadèses phototoxiques), aucun grade 4 ou 5.

Le VMF était arrêté définitivement dans un cas (angioedème récidivant pour lequel la réintroduction n'était pas contre indiquée, mais refusée par la patiente et sa famille). L'arrêt transitoire du VMF était nécessaire dans 6% des cas (1 cas de photosensibilité, 2 cas de rash, 2 cas de panniculite neutrophilique). Une réduction de la dose, transitoire ou définitive, était nécessaire dans 10,8% des cas (1 cas de photosensibilité, 4 cas de rash dont 2 folliculaires, 3 cas de panniculite neutrophilique, 1 cas de prurit). L'arrêt transitoire ou la réduction de dose n'étaient pas associés à l'échec du traitement. La majorité des ESC ne nécessitait pas d'ajustement du traitement par VMF : 37% des ESC persistaient mais restaient gérables sous VMF, 49% régresaient malgré la poursuite du VMF.

Conformément au profil de tolérance du VMF connu chez l'adulte, les ESC étaient donc très fréquents, mais n'empêchaient généralement pas la poursuite du traitement. Des particularités sont cependant à noter. Aucune tumeur cutanée maligne (carcinome épidermoïde, basocellulaire, mélanome, kératose actinique), ni aucun papillome verruqueux n'était observé. Ceci pourrait s'expliquer par une fréquence moindre de mutations RAS UV-induites dans les kératinocytes chez l'enfant.

La fréquence du rash, folliculaire ou non, était similaire à la fréquence connue chez l'adulte, mais aucune toxidermie sévère (nécrolyse épidermique toxique, DRESS syndrome, pustulose exanthématique aigue généralisée décrites chez l'adulte) n'était observée. Ceci s'explique possiblement par le faible nombre d'enfants traités, ces évènements étant très rares chez l'adulte. Les réactions de photosensibilité semblaient moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, possible reflet d'une meilleure photoprotection chez l'enfant. Enfin, le syndrome main pied, fréquent chez l'adulte n'était observé chez aucun enfant.

Ces résultats sont à nuancer en raison du caractère rétrospectif de l'étude, de l'absence d'examen dermatologique mensuel systématique standardisé chez tous les enfants et du faible nombre de sujets inclus. En effet, certains ESC ont peut-être été sous-estimés.

Une meilleure connaissance du profil de tolérance cutané du VMF chez l'enfant peut permettre une gestion optimale du traitement dans la HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup> mais aussi dans les autres indications pédiatriques notamment en oncologie.

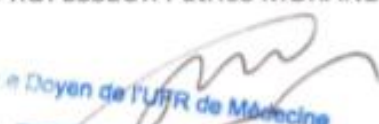
Ces résultats doivent donc être confirmés par une étude prospective sur un effectif plus important, avec examen dermatologique mensuel standardisé. Par ailleurs, les ESC à long terme doivent être évalués par un suivi prospectif des cohortes de patients pédiatriques traités par VMF.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 05/04/2018

LE DOYEN

PROFESSEUR Patrice MORAND

  
Le Doyen de l'UFR de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LA PRESIDENTE DE LA THESE

PROFESSEUR Julie CHARLES

  
CHU GRENOBLE ALPES  
PDS Pédiatrie de Médecine et Geriatrie Clinique  
Dermato-Vénérologie Photobiologie Allergologie  
Professeur Julie CHARLES  
RPPS 10004416508

## REFERENCES

1. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer*. juill 2008;51(1):71-5.
2. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter J-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. juill 2008;51(1):76-81.
3. Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. déc 2004;7(6):607-14.
4. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. oct 2015;29(5):799-823.
5. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol*. avr 2008;32(4):615-9.
6. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. janv 2000;12(1):71-81.
7. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681.
8. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years: Guidelines for Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2013;60(2):175-84.
9. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society?Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2004;42(5):438-44.
10. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2012;13(9):1309-22.
11. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol*. mars 2000;15(3):150-6.
12. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter J-I, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. juin 2010;156(6):873-81, 881.e1.
13. Le Guennec L, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Santiago-Ribeiro M, Bayen E, Del Cul A, et al. Neurohistiocytose langerhansienne. *Presse Médicale*. janv 2017;46(1):79-84.
14. Donadieu J, Héritier S. Histiocytose langerhansienne de l'enfant. *Presse Médicale*. janv 2017;46(1):85-95.

15. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, Minkov M, Grois N, Unger E, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):215–225.
16. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood.* 17 sept 2015;126(12):1415-23.
17. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the histiocyte society. *Pediatr Blood Cancer.* 15 déc 2009;53(7):1271-6.
18. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 16 sept 2010;116(11):1919-23.
19. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* 27 sept 2012;120(13):2700-3.
20. Héritier S, Emile J-F, Barkaoui M-A, Thomas C, Fraitag S, Boudjemaa S, et al. *BRAF* Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* sept 2016;34(25):3023-30.
21. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood.* 2013;121(9):1495–1500.
22. Héritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile J-F, Alvarez J-C, Haroche J, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol.* 1 sept 2015;1(6):836.
23. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist.* juill 2017;22(7):823-33.
24. 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. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1691-7.
25. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2014;50(3):611-21.
26. Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:1-6.
27. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):436-44.
28. Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, Amaravadi RK, Fecher LA, Brose MS, et al. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: A clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* déc 2012;67(6):1265-72.

29. Robinson GW, Orr BA, Gajjar A. Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. *BMC Cancer*. 12 avr 2014;14:258.
30. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, Dufour C, Grill J, Lacroix L, et al. Vemurafenib in pediatric patients with *BRAFV 600E* mutated high-grade gliomas: Vemurafenib in Pediatric High-Grade Gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2014;61(6):1101-3.
31. Finelt N, Lulla RR, Melin-Aldana H, Ruth JS, Lin FY, Su JM, et al. Bumps in the Road: Panniculitis in Children and Adolescents Treated with Vemurafenib. *Pediatr Dermatol*. mai 2017;34(3):337-41.
32. del Bufalo F, Carai A, Figà-Talamanca L, Pettorini B, Mallucci C, Giangaspero F, et al. Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *J Transl Med* [Internet]. 19 déc 2014 [cité 20 oct 2017];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279809/>
33. Upadhyaya SA, Robinson GW, Harreld JH, Klimo PD, Hoehn ME, Orr BA, et al. Marked functional recovery and imaging response of refractory optic pathway glioma to BRAFV600E inhibitor therapy: a report of two cases. *Childs Nerv Syst*. avr 2018;34(4):605-10.
34. Chisholm JC, Suvada J, Dunkel IJ, Casanova M, Zhang W, Ritchie N, et al. BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, *BRAF* mutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer*. 19 janv 2018;e26947.
35. Rizzo D, Ruggiero A, Amato M, Maurizi P, Riccardi R. BRAF and MEK inhibitors in pediatric glioma: new therapeutic strategies, new toxicities. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. déc 2016;12(12):1397-405.
36. Váradi Z, Bánusz R, Csomor J, Kállay K, Varga E, Kertész G, et al. Effective BRAF inhibitor vemurafenib therapy in a 2-year-old patient with sequentially diagnosed Langerhans cell histiocytosis and Erdheim&ndash;Chester disease. *OncoTargets Ther*. janv 2017;Volume 10:521-6.
37. Skrypek M, Foreman N, Guillaume D, Moertel C. Pilomyxoid astrocytoma treated successfully with vemurafenib: Pilomyxoid Astrocytoma and Vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2014;61(11):2099-100.
38. 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. *Lancet Oncol*. mars 2014;15(3):323-32.
39. West ES, Williams VL, Morelli JG. Vemurafenib-Induced Neutrophilic Panniculitis in a Child with a Brainstem Glioma. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):153–154.
40. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist*. 2013;18(3):314-22.
41. Arnault JP, Mateus C, Escudier B, Tomasic G, Wechsler J, Hollville E, et al. Skin Tumors Induced by Sorafenib; Paradoxical RAS-RAF Pathway Activation and Oncogenic Mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1. *Clin Cancer Res*. 1 janv 2012;18(1):263-72.
42. Rinderknecht JD, Goldinger SM, Rozati S, Kamarashev J, Kerl K, French LE, et al. RASopathie Skin Eruptions during Vemurafenib Therapy. *Smalley K, éditeur. PLoS ONE*. 14 mars 2013;8(3):e58721.

43. Sinha R, Lecomwasam K, Purshouse K, Reed J, Middleton MR, Fearfield L. Toxic epidermal necrolysis in a patient receiving vemurafenib for treatment of metastatic malignant melanoma. *Br J Dermatol.* avr 2014;170(4):997-9.
44. Munch M, Peuvrel L, Brocard A, Saint Jean M, Khammari A, Dreno B, et al. Early-Onset Vemurafenib-Induced DRESS Syndrome. *Dermatology.* 2016;232(1):126-8.
45. Jeudy G, Dalac-Rat S, Bonniaud B, Hervieu A, Petrella T, Collet E, et al. Successful switch to dabrafenib after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1454-5.
46. Wantz M, Spanoudi-Kitrimi I, Lasek A, Lebas D, Quinchon J-F, Modiano P. [Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis]. *Ann Dermatol Venereol.* mars 2014;141(3):215-8.
47. Brugière C, Stefan A, Morice C, Cornet E, Moreau A, Allouche S, et al. Vemurafenib skin phototoxicity is indirectly linked to ultraviolet A minimal erythema dose decrease. *Br J Dermatol.* déc 2014;171(6):1529-32.
48. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and Photosensitivity during Vemurafenib Therapy. *N Engl J Med.* 2 févr 2012;366(5):480-1.
49. Gabeff R, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Nguyen J-M, Quereux G, et al. Phototoxicity of B-RAF inhibitors: Exclusively due to UVA radiation and rapidly regressive. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2015;25(5):452-6.
50. Klaeger S, Gohlke B, Perrin J, Gupta V, Heinzlmeir S, Helm D, et al. Chemical Proteomics Reveals Ferrochelatase as a Common Off-target of Kinase Inhibitors. *ACS Chem Biol.* 20 mai 2016;11(5):1245-54.
51. Cestari T, Buster K. Photoprotection in specific populations: Children and people of color. *J Am Acad Dermatol.* mars 2017;76(3):S110-21.
52. Vázquez-osorio I, Sánchez-aguilar MD, García-rodriño S, Suárez-peñaranda JM, Aliste C, Vázquez-veiga H. Vemurafenib-induced Neutrophilic Panniculitis: A New Case and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol [Internet].* 1 juill 2016 [cité 30 mars 2018];38(7). Disponible sur: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26959695>
53. 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.
54. 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.* 21 mars 2017;9(1):80-5.
55. Villani AP, Zaharia D, Dalle S, Depaepe L, Balme B, Thomas L. Vemurafenib-induced panniculitis. *Eur J Dermatol EJD.* 1 avr 2013;23(2):258-60.
56. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 18 mars 2010;464(7287):431-5.

57. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. *RAS* Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *N Engl J Med*. 19 janv 2012;366(3):207-15.
58. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. *RAS* Mutations Are Associated With the Development of Cutaneous Squamous Cell Tumors in Patients Treated With RAF Inhibitors. *J Clin Oncol*. 20 janv 2012;30(3):316-21.



## **ANNEXES**

### **Annexe 1. Classification HCL selon la classification de l'Histiocyte Society**

Cette classification se fait en fonction du nombre, du type d'organe ou de système atteint et par la présence d'une atteinte pulmonaire ou l'atteinte d'un des trois organes à risque (RO).

Les RO sont le foie, la rate et le système hématopoïétique.

SS : un seul organe atteint sauf les poumons ou un RO

MS RO- : plusieurs organes atteints sauf les poumons ou RO

Lung+ : atteinte des poumons isolée ou avec d'autres organes sauf RO

RO+ MS : atteinte d'au moins un RO avec possibilité d'une atteinte des autres organes sauf les poumons

ND : déficit(s) neurologique(s) évolutif(s) irréversible(s) et caractéristiques IRM spécifiques

Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years: Guidelines for Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2013;60(2):175-84.

## **Annexe 2. Fitzpatrick scale defining skin types**

- **Type 1** always burns, never tans (pale white; blond or red hair; blue eyes; freckles).
- **Type 2** usually burns, tans minimally (white; fair; blond or red hair; blue, green, hazel eyes)
- **Type 3** sometimes mild burn, tans uniformly (cream white; fair with any hair or eye color)
- **Type 4** burns minimally, always tans well (moderate brown)
- **Type 5** very rarely burns, tans very easily (dark brown)
- **Type 6** never burns, never tans (deeply pigmented dark brown to darkest brown)

Fitzpatrick, T.B. (1988), "The validity and practicality of sun-reactive skin types i through vi", *Archives of Dermatology*, **124** (6): 869–871, doi:10.1001/archderm.1988.01670060015008

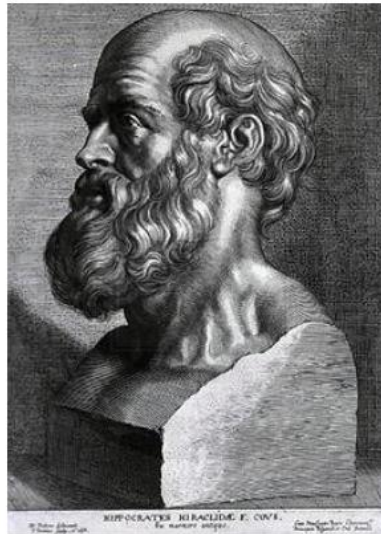
### Annexe 3. Grades CTCAE version 4.0 Effets Indésirables Cutané (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria)

Effets indésirables cutanés	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTACE) EIC				
	Grades				
	Adverse Event	1	2	3	4
<b>Rash maculo-papular</b> A disorder characterized by the presence of macules (flat) and papules (elevated). Also known as morbilliform rash, frequently affecting the upper trunk, spreading centripetally and associated with pruritus.	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10 - 30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental activities of daily life	Macules/papules covering >30% BSA with or without associated symptoms; limiting self care activities of daily life	NA	NA
<b>Photosensitivity</b> A disorder characterized by an increase in sensitivity of the skin to light.	Painless erythema and erythema covering <10% BSA	Tender erythema covering 10 - 30% BSA	Erythema covering >30% BSA and erythema with blistering; photosensitivity; oral corticosteroid therapy indicated; pain control indicated (e.g., narcotics or NSAIDs)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Papillomas/warts</b>	see other				
<b>Keratoacanthoma</b>	see other				
<b>Cutaneous squamous cell carcinoma</b>	see other				
<b>Basal cell carcinoma</b>	see other				
<b>Keratosis pilaris</b>	see other				
<b>Panniculitis</b>	see other				
<b>Palmoplantar Hyperkeratosis (erythrodysesthesia)</b> A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet.	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental activities of daily life	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care and activities of daily life	NA	NA
<b>Alopecia</b> A disorder characterized by a decrease in density of hair compared to normal for a given individual at a given age and body location.	Hair loss of <50% of normal for that individual, that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	NA	NA	NA
<b>Pruritus</b> A disorder characterized by an intense itching sensation.	Mild or localized; topical intervention indicated	Intense or widespread; intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); limiting instrumental activities of daily life	Intense or widespread; constant; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts) limiting self care activities of daily life or sleep	NA	NA
<b>Dry skin</b> A disorder characterized by flaky and dull skin; the pores are generally fine, the texture is a papery thin texture.	Covering <10% BSA and no associated erythema or pruritus	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental activities of daily life	Covering >30% BSA and associated with pruritus; limiting self care and activities of daily life	NA	NA
<b>Cysts</b>	see other				
<b>Folliculitis</b>	see other				
<b>Eruptive milia</b>	see other				
<b>Other skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting activities of daily life	Severe or medically significant but not immediately lifethreatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care and activities of daily life	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

## Annexe 4. Grades CTCAE version 4.0 Effets Indésirables Généraux (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria)

Effets indésirables généraux	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTACE) EIG				
	Grades				
	Adverse Event	1	2	3	4
<b>Fatigue</b> A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental activities of daily life	Fatigue not relieved by rest, limiting self care activities of daily life	NA	NA
<b>Arthralgia</b> A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a joint.	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental activities of daily life	Severe pain; limiting self care activities of daily life	NA	NA
<b>Nausea</b> A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, parenteral nutrition, or hospitalization indicated	NA	NA
<b>Diarrhea</b> A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.	Increase of <4 stools per day over baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; limiting self care activities of daily life	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Headache</b> A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in various parts of the head, not confined to the area of distribution of any nerve.	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental activities of daily life	Severe pain; limiting self care and activities of daily life	NA	NA
<b>Fever</b> A disorder characterized by elevation of the body's temperature above the upper limit of normal.	38.0 - 39.0 degrees°C (100.4 - 102.2 degrees °F)	>39.0 - 40.0 degrees °C (102.3 - 104.0 degrees °F)	>40.0 degrees °C (>104.0 degrees °F) for <=24 hrs	>40.0 degrees °C (>104.0 degrees °F) for >24 hrs	Death
<b>Electrocardiogram QT corrected interval prolonged</b> A finding of a cardiac dysrhythmia characterized by an abnormally long corrected QT interval.	QTc 450 - 480 ms	QTc 481 - 500 ms	QTc >= 501 ms on at least two separate ECGs	QTc >= 501 or >60 ms change from baseline and Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	NA
<b>Liver function: increased levels of</b>					
<b>Alanine aminotransferase increased</b> A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.	>1.0-3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	NA
<b>Alkaline phosphatase increased</b> A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alkaline phosphatase in a blood specimen.	>1.0-2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	NA
<b>Blood bilirubin increased</b> A finding based on laboratory test results that indicate an abnormally high level of bilirubin in the blood. Excess bilirubin is associated with jaundice.	>1.0-1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	NA

## SERMENT D'HIPPOCRATE



## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**ETUDE RETROSPECTIVE DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES DU VEMURAFENIB DANS UNE  
COHORTE EUROPEENNE D'ENFANTS TRAITES POUR UNE HISTIOCYTOSE  
LANGERHANSIENNE REFRACTAIRE**

**RESUME**

**Introduction :** Dans l'histiocytose langerhansienne (HCL), une mutation activatrice BRAF<sup>V600E</sup>, identifiée dans 38 à 64% des cas, est associée aux formes sévères et chimiorésistantes. Au sein du réseau Européen Euro-Histio-Network, les enfants atteints d'HCL réfractaires avec mutation BRAF<sup>V600E</sup> sont traités par vémurafénib (VMF), thérapie ciblée anti-BRAF. Les objectifs étaient *i)* d'évaluer la fréquence des effets indésirables cutanés (EIC) du VMF dans ces HCL pédiatriques *ii)* d'évaluer leur sévérité *iii)* d'évaluer l'impact des EIC sur la poursuite du VMF *iv)* de décrire ces EIC et leurs éventuelles particularités pédiatriques.

**Méthode :** Etude observationnelle, rétrospective multicentrique sur la cohorte d'enfants traités par VMF en monothérapie pour HCL réfractaire mutée BRAF<sup>V600E</sup>.

**Résultats :** 38 enfants traités : 30 (78,9%) présentaient au moins un EIC : rash (39,5%) dont 23,7% non folliculaire et 15,8% folliculaire, photosensibilité (28,9%), xérose (26,3%), kératose pileuse (23,7%), panniculite neutrophilique (15,8%). La majorité des EIC étaient grade 1 (65,8%) ou 2 (26,8 %). On observait 3,7% grade 3 et aucun grade 4 ou 5. Un seul EIC (1,2%) entraînait l'arrêt définitif (phototoxicité et angioedème récidivant non allergique, refus de réintroduction de la patiente). Une réduction de dose était nécessaire dans 10,9% des cas, un arrêt temporaire dans 6% des cas. Aucune tumeur cutanée, syndrome main pied ni toxidermie sévère n'était observée.

**Conclusion :** Les EIC sont fréquents mais exceptionnellement graves et ont peu d'impact sur la poursuite du VMF. Un suivi dermatologique régulier reste indispensable.

**MOTS CLES** histiocytose langerhansienne, mutation BRAF<sup>V600E</sup>, thérapie ciblée, anti-BRAF, effets indésirables, pédiatrie, toxicité cutanée, tolérance