

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 24 août 2021

Oncogénèse et réactions paradoxales aux inhibiteurs BRAF

Dr R. Mérat - Dermato-oncologie

Généralités

Dans le contexte du traitement du mélanome métastatique.

La découverte des tyrosine-sérine inhibiteurs (inhibiteurs de BRAF compris), il y a une dizaine d'années, est aussi importante que la découverte de l'hormono-dépendance des cancers.

Alors que le mélanome reste très complexe et varié, avec de nombreuses voies de signalisation, il est entièrement dépendant d'une seule voie, celle des MAP-Kinases. (Dont BRAF est une étape)

Le mélanocyte normal est tout aussi souvent BRAF-muté que le mélanome. Cette mutation n'est pas photo-induite...

La mutation BRAF V600 est la plus fréquente et provoque une ouverture de la poche catalytique de BRAF et donc une activation constante de la voie.

Avec BRAF V600 → + MEK → + ERK → + croissance/prolifération/survie

Oncogénèse paradoxale

Rapidement dans les essais thérapeutiques des BRAF inhibiteurs, on remarque l'émergence de tumeurs épithéliales malignes (Carcinomes spinocellulaires) chez 10-26% des patients, avec comme facteur de risque l'âge et la photo-exposition.

L'apparition est rapide, et attribuée à l'activation de la même voie de signalisation que celle qu'on essaye d'inhiber. (La voie des MAPkinases, donc)

Quand on ajoute un MEK-inhibiteur, le taux de tumeurs épithéliales secondaires au traitement diminue.

Cela confirme que les BRAF inhibiteurs, qui inhibent uniquement les BRAF qui ont muté, activent les BRAF non mutés: puisque en inhibant la réaction qui suit dans la voie, il y a moins de tumeurs paradoxales qui apparaissent.

Connu dès le milieu des années 2000, c'est un phénomène d'isomérisation de BRAF induit par les inhibiteurs, dans des lignées BRAF qui ne sont pas mutées, qui le rend plus actif.

Prolifération paradoxales

Il y a une grande variété de proliférations épithéliales sous BRAF inhibiteurs (BRAFi), comme par exemple:

- kératoses actiniques, pilaires, palmo-plantaires...
- Granulome pyogénique: plutôt dans les vaisseaux
- Naevi éruptif
- Mélanomes induits par BRAF inhibiteurs: ce sont des BRAF non mutés!



RAS-opathie: une mutation germinale de la voie des MAP Kinase qui développe toutes les sortes de proliférations qui viennent d'être mentionnées, ce qui aurait pu aider à prévoir les conséquences de bloquer la voie des MAP kinases.

(<= ici, syndrome leopard)

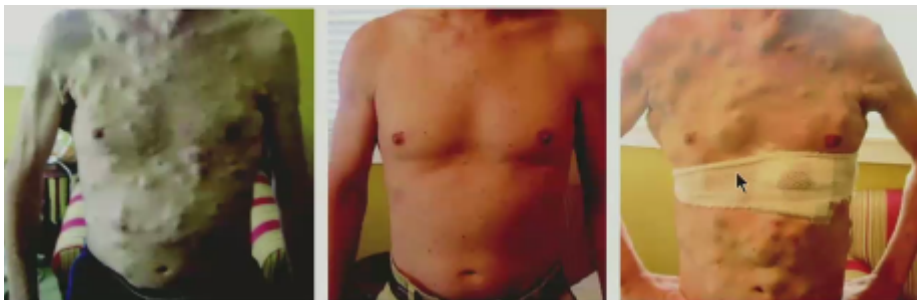
Quand on traite des BRAF sauvages avec les BRAFi...

- traitement en 2014 d'enfant avec astrocytomes (BRAF non muté) par multi BRAFi → accélération de la prolifération
- Mélanome métastatique avec BRAF non muté: Le traitement par BRAFi accélère le développement de la maladie chez 4 patients sur 5.
-

C'est donc assez clair, il ne faut utiliser ce traitement que sur la mutation par laquelle il a été développé.

Il y a une différence entre l'oncogénèse paradoxale et la réponse adaptative des cancers aux BRAFi.

On voit chez ce patient des tumeurs sous-cutanées qui apparaissent à chaque traitement par BRAFi, aux mêmes endroits.



De ce que j'ai compris, l'oncogénèse paradoxale est une réaction immédiate, sans capacité adaptative propre, alors que la prolifération adaptative du cancer demande une exposition à long terme...

Cela lèverait la question de savoir si les deux mécanismes utilisent la même voie, ou bien des voies différentes, incluant par exemple des voies embryonnaires (NOTCH1...)

Activation paradoxale des lymphocyte T sous BRAFi

par augmentation de la signalisation de ERK.

- Utilisé à profit pour augmenter les défenses immunitaires
- Accélération de la régénération de la peau (souris) sur traitement topique BRAFi

Certains cancers BRAF V600 sont traités par monothérapie de BRAFi, sans MEKi.

L'index paradoxal

Pas tous les BRAFi ont la même capacité de prolifération paradoxale. En regardant uniquement la voie des MAPkinases, on a: Vemurafenib > Dabrafenib > Encorafenib > PLX8394

Pour le futur, dans les dédales du labo des HUG, les experts arrivent à prévenir la réponse paradoxale dans le modèle murin avec des sels de lithium.. à suivre.

Comme dirait certains, mieux vaut tard que jamais...



Compte-rendu de Valentine Borcic

valentine.borcic@gmail.com

transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch