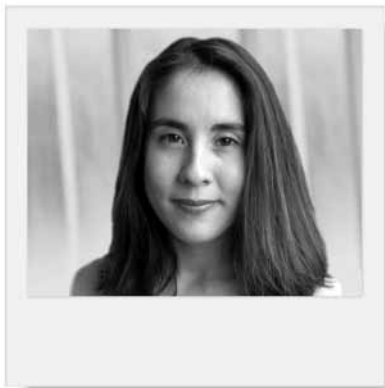


Effets indésirables cutanés des traitements ciblés en cancérologie

RÉSUMÉ : Les résultats prometteurs obtenus par de nouvelles molécules anticancéreuses au mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies anticancéreuses classiques ne doivent pas faire oublier qu'elles sont aussi responsables d'effets secondaires encore mal compris et parfois graves, pouvant nécessiter un ajustement thérapeutique, malgré une efficacité incontestable sur leur cible. Les effets secondaires cutanés sont souvent au premier plan, notamment l'éruption acnéiforme et le syndrome mains-pieds, mais également de nombreuses autres atteintes, qui font constamment l'objet de nouvelles descriptions dans la littérature. Leur survenue pourrait être corrélée à une meilleure réponse tumorale.

Ainsi, une étroite collaboration entre dermatologues et oncologues devient indispensable afin de prévenir, maîtriser et traiter ces effets adverses. La diminution de posologie ou l'arrêt de la thérapie ciblée doivent toujours se faire d'un commun accord entre le patient et ces deux spécialistes.



→ **A. DU-THANH, B. GUILLOT**
Département de Dermatologie
CHU Saint-Eloi, MONTPELLIER.

Les traitements ciblés développés récemment ont révolutionné le pronostic de certains cancers, avec pour corollaires de nouveaux effets secondaires. En effet, si les effets indésirables des chimiothérapies "habituelles" étaient plus souvent d'ordre globalement systémique, ceux des nouvelles chimiothérapies anticancéreuses semblent nettement prédominer au niveau cutané. Ces thérapeutiques "ciblées" sont le résultat de progrès considérables dans la connaissance des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse et correspondent à différents champs d'action :

- les plus anciennement développés sont les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique EGF (*Epidermal Growth Factor*) et les inhibiteurs "multikinase", dont les effets secondaires cutanés sont bien connus des oncologues et des dermatologues ;
- les inhibiteurs du protéasome ont pour chef de file le bortézomib ;
- les inhibiteurs de la molécule CTLA-4, tels que l'ipilimumab indiqué dans les mélanomes métastatiques ;

– les inhibiteurs de la voie des MAP kinases, qui ont modifié le pronostic de nos patients atteints de mélanome métastatique.

Ces quatre catégories de molécules partagent des effets secondaires cutanés et muqueux, mais ont également des effets propres à leur classe. Les indications de ces molécules sont résumées au **tableau I**.

Effets indésirables cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF

L'inactivation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R), surexprimé à la surface de nombreuses cellules tumorales, repose soit sur des anticorps monoclonaux dirigés contre sa portion extracellulaire, notamment le cétuximab (Erbix) et le panitumumab (Vectibix), soit sur des inhibiteurs enzymatiques de tyrosine-kinase qui agissent contre sa portion intracellulaire, comme

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

DCI	Noms commerciaux	Indications
Cétuximab	Erbix	Cancers colorectaux métastatiques Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou
Panitumumab	Vectibix	Cancers colorectaux métastatiques
Géfitinib	Iressa	Cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques
Erlotinib	Tarceva	Cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques Cancer du pancréas
Lapatinib	Tyverb	Cancer du sein métastatique
Imatinib	Glivec	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoïde (chromosome Philadelphie positive) Syndromes myélodysplasiques Tumeurs stromales gastro-intestinales Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand
Sorafénib	Nexavar	Carcinome rénal métastatique Carcinome hépatocellulaire
Sunitinib	Sutent	Carcinome rénal métastatique Tumeurs stromales gastro-intestinales Tumeurs neuro-endocrines du pancréas
Bortézomib	Velcade	Myélome multiple réfractaire ou en rechute
Ipilimumab	Yervoy	Mélanome métastatique
Vémurafenib	Zelboraf	
Tramétinib Inhibiteur de MEK		

TABLEAU 1 : Indications des principales thérapies ciblées en cancérologie.

le géfitinib (Iressa), le lapatinib (Tyherb) et l'erlotinib (Tarceva). De nombreuses autres molécules inhibant le récepteur de l'EGF mais également d'autres protéines à activité tyrosine-kinase sont en cours de développement clinique.

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs de l'EGF-R sont observés en moyenne chez deux tiers des malades [1].

1. Réactions papulo-pustuleuses

Ces réactions également appelées “rashes acnéiformes” sont observées chez 50 à 80 % des patients traités [1]. Elles se composent de lésions monomorphes papuleuses ou pustuleuses, décrites comme folliculaires, parfois confluentes, sans comédons, ce qui rend inadéquat le terme d’“acné induite”. La topographie

est stéréotypée avec une atteinte de la face et de la face antérieure du thorax (**fig. 1**). Une atteinte de la nuque ou du cuir chevelu, de la région rétro-auriculaire, du tronc (**fig. 2**), est possible. En revanche, les paumes et les plantes sont



FIG. 1.



FIG. 2.

respectées. Dans quelques cas, l'aspect clinique de l'éruption peut être trompeur, prenant l'aspect d'une dermatite séborrhéique avec un érythème papulopustuleux des sillons nasogénies et de la face antérieure du thorax. Des aspects à type de dermatite péri-orale, de dermatose neutrophilique de type Sweet ou de pustulose des grands plis évoquant un syndrome “babouin” ont été décrits. Les éruptions observées avec les anticorps monoclonaux comme le cétuximab semblent plus sévères, avec parfois une évolution croûteuse et hémorragique de la pyramide nasale (**fig. 3**). Ces lésions surviennent de façon précoce au cours du traitement, habituellement après la première ou la deuxième perfusion. Leur évolution est toujours régressive à l'arrêt du traitement, mais une hyperpigmentation et des télangiectasies séquellaires sont possibles. Une amélioration spontanée, même avec la poursuite du traitement causal, peut être observée chez jusqu'à deux tiers des patients [1]. Les prélèvements cutanés bactériologiques et mycologiques sont stériles. L'histopathologie révèle de façon quasi constante une folliculite neutrophilique sans hyperkératose folliculaire (**fig. 4**). Le grade de toxicité des éruptions acnéiformes peut être évalué à partir d'une échelle de toxicité en lan-



FIG. 3.

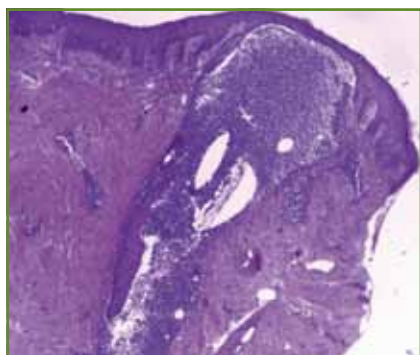


FIG. 4.

gue anglaise (NCI-CTCAE version 4.03, disponible en ligne http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), éditée par le *National Cancer Institute* américain.

La physiopathologie de cette éruption est mal connue. Le récepteur à l'EGF est exprimé par les kératinocytes et notamment ceux de la gaine épithéliale externe du follicule pileux. Il participe à la différenciation de ce dernier. Il est possible que le blocage de ce récepteur par les molécules utilisées induise une apoptose des kératinocytes avec formation de vésicules sous-cornées, attraction chimiotactique de polynucléaires neutrophiles et transformation en pustules [2].

Le traitement de ces éruptions papulopustuleuses reste empirique : des recommandations variables ont été publiées, sans consensus. La possibilité d'amélioration spontanée rend difficile l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques proposées. La corticothérapie locale est devenue un traitement de choix, au vu de la physiopathologie, bien qu'il n'existe aucune étude de fort niveau de preuve permettant de conclure à son intérêt. Des traitements systémiques ont été proposés en curatif, comme la doxycycline dont l'éventuel intérêt préventif est suggéré dans une observation récente [3]. L'utilisation d'antihistaminiques anti-H1 pour combattre le prurit est souvent utile chez la plupart des patients. Dans les formes très

rebelles, l'isotrétinoïne a été proposée [4], mais ses effets secondaires propres rendent cette option thérapeutique peu compatible avec les autres effets secondaires cutanés des inhibiteurs à l'EGF-R (dermatite eczématiforme, paronychie). Enfin, le maquillage médical ainsi qu'une photoprotection externe satisfaisante sont utiles.

Un algorithme d'experts français a été récemment publié concernant la prise en charge de ces effets secondaires cutanés [5]. Un traitement par cyclines est proposé de façon préventive : doxycycline 100 à 200 mg/j en deux prises. Une toxicité de grade I justifie l'application de dermocorticoïdes d'activité modérée et d'émollients. Devant une toxicité de grade II, des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte est proposée, une fois par jour le soir. En cas de toxicité de grade III, l'utilisation d'un dermocorticoïde de classe III et une interruption provisoire avant une éventuelle réduction de la posologie de la thérapie ciblée sont à envisager. Cette dernière modalité, ainsi que l'utilisation d'une autre molécule de même classe, doit être proposée en concertation avec l'oncologue référent. En effet, des effets secondaires de sévérité identique lors d'une éventuelle réaction croisée n'est pas la règle.

2. Eruption eczématiforme diffuse

Elle survient plus tardivement que le rash acnéiforme, et débute au visage (fig. 5) ou sur les membres, très prurigineuse, puis elle s'étend et se chronicise fréquemment. Il s'y associe fréquem-



FIG. 5.



FIG. 6.



FIG. 7.

ment une pulpite sèche des doigts et une xérose intense des talons (fig. 6 et 7). Sa fréquence est probablement sous-estimée. Le traitement repose sur l'application de dermocorticoïdes et la prise d'antihistaminiques. Une photosensibilisation est parfois évoquée, nécessitant une éviction solaire efficace et l'utilisation d'écrans de très haute protection.

3. Xérose

La xérose touchant la peau et les muqueuses est signalée dans 10 à 35 % des cas, plus fréquente chez les sujets âgés, en cas d'antécédent d'atopie et chez les malades déjà traités par plusieurs lignes de chimiothérapie. Elle doit être prévenue par l'utilisation d'émollients et de pains de toilette surgras.

4. Autres signes cutanés

Les paronychies (fig. 8), plus tardives et douloureuses, sont observées dans 10 à 15 % des cas. Elles peuvent parfois s'associer à une onycholyse. Les surinfections sont fréquentes, à rechercher particulièrement au niveau des pieds. Le traitement préventif par doxycycline

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie



FIG. 8.

semble être efficace, associé à des dermocorticoïdes d'activité très forte en l'absence de surinfection.

Ont également été décrites une trichomégalie des cils (*fig. 9*), une modification des cheveux (croissance ralentie, aspect fin et cassant), une diminution de la fréquence du rasage, une chute de cheveux modérée, une hypertrichose à duvet du visage (*fig. 10*).



FIG. 9.



FIG. 10.



FIG. 11.



FIG. 12.

Des lésions muqueuses non spécifiques à type de chéilite, de glossite, voire d'ulcérations aphthoïdes, buccales (*fig. 11*), nasales ou génitales (*fig. 12*) sont également observées, associées ou non à l'éruption acnéiforme.

Enfin, des lésions de vasculite, des éruptions maculo-papuleuses peu spécifiques, des cas de syndrome "babouin", des lésions urticariennes, des angiœdèmes entrant ou non dans le cadre de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes (apparaissant 15 à 30 minutes après la première injection de cétuximab) ont également été rapportés.

5. Effets secondaires cutanés et réponse au traitement

Il existerait selon la littérature une corrélation positive à la fois entre la survenue et l'intensité du rash acnéiforme d'une part et la survie globale liée au traitement d'autre part [6].

6. Effets secondaires cutanés et radiothérapie

L'association cétuximab/radiothérapie est proposée en première ligne dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes avancés de la sphère ORL, entraînant l'augmentation de l'incidence d'une toxicité cutanée sur le site d'irradiation. Cette réaction est sévère (grade IV) dans près d'un tiers des cas, marquée par un risque de nécrose, d'ulcération et d'hémorragie cutanée. Au contraire, plusieurs observations de rashes acnéiformes épargnant les zones préalablement irradiées ont été décrites avec l'erlotinib et plus rarement le géfitinib [7]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces manifestations ne sont pas connus. La prise en charge repose sur l'utilisation d'émollients éventuellement associés à des dermocorticoïdes.

Effets secondaires cutanés des autres inhibiteurs de tyrosine-kinase

L'imatinib, le sorafénib et le sunitinib sont les chefs de file de cette classe, mais de nouvelles molécules sont continuellement proposées avec leur cortège d'effets secondaires.

1. Imatinib mésylate

Les principaux effets secondaires de l'imatinib (Glivec) incluent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), une asthénie, des myalgies. Les réactions cutanées sont fréquentes, avec un effet-dose, à type d'éruptions

cutanées maculo-papuleuses non spécifiques (30-40 % au cours de la LMC), de prurit et d'œdèmes essentiellement périorbitaires [8]. Ces effets secondaires sont le plus souvent limités et de prise en charge aisée. Des réactions plus rares ont également été décrites : érythrodermie, photosensibilité, toxidermie lichénoïde, hémorragies sous-unguéales, syringométaplasie eccrine, dermatoses neutrophiliques (syndrome de Sweet, hidradénite neutrophilique eccrine), éruption pityriasis-rosé-like, infiltrats lymphocytaires mycosis fungoïde-like, induction ou aggravation de psoriasis, érythème noueux, troubles pigmentaires (hypo- et hyperpigmentation cutanée, noircissement des cheveux). Des toxidermies sévères ont été décrites (pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, vasculite purpurique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) [9]. En l'absence de signes de gravité, la poursuite de l'imatinib peut être proposée, de même qu'une éventuelle réintroduction à posologie réduite et progressivement croissante associée ou non à une corticothérapie générale.

2. Sorafénib et sunitinib

Le sorafénib (Nexavar) et le sunitinib (Sutent) constituent deux nouvelles molécules présentant une activité antiangiogénique et antitumorale. Leurs effets secondaires cutanés communs comprennent notamment le syndrome mains-pieds, les hémorragies sous-unguéales, l'érythème facial et la xérose cutanée.

Le syndrome mains-pieds est rapporté avec une fréquence de 60 % des patients traités par sorafénib et 20 % avec le sunitinib, en général après 2 à 4 semaines de traitement. L'aspect d'hyperkératose sur zones d'appui, parfois jaunâtre, très douloureuse et invalidante, avec atteinte possible des zones périunguéales mais également l'atteinte des faces latérales des pieds, voire à distance, le distinguent de l'érythrodysesthésie palmo-

plantaire bien connue avec d'autres molécules plus anciennes comme les taxanes. Le traitement repose sur des topiques kératolytiques en cas d'hyperkératose et une protection adaptée contre tout traumatisme des pieds et des mains. L'application de dermocorticoïdes sur les zones inflammatoires semble efficace. Un effet-dose étant suspecté, une diminution de posologie ou un arrêt transitoire du traitement sont à discuter avec l'oncologue référent, en cas d'atteinte de grades III ou IV.

Les hémorragies sous-unguéales en flammèches sont notées chez 40 à 70 % des patients traités par sorafénib et sunitinib. Elles sont asymptomatiques et plus souvent observées au niveau des doigts que des orteils. Elles apparaissent en moyenne durant le premier mois de traitement et régressent le plus souvent spontanément, malgré la poursuite du traitement.

L'érythème facial semble spécifique au sorafénib (peut-être lié à l'inhibition de BRAF), apparaît après 1 à 2 semaines de traitement et concerne plus de 50 % des patients. Il est souvent précédé de dysesthésies du scalp, évoque un aspect de dermite séborrhéique et peut se compliquer d'une hyperkératose compacte du scalp. Il disparaît souvent spontanément.

De nombreux autres effets secondaires cutanés sont rapportés de façon ponctuelle : alopecie, inflammation de kératoses actiniques (sorafénib), œdème périorbitaire (sunitinib), dépigmentation des cheveux avec grisonnement ou blanchiment parfois en bandes alternées (sunitinib), kératoacanthomes multiples et nævus éruptifs (sorafénib), lésions papulopustuleuses, kératosiques et kystiques (sorafénib), hyperkératose spiculée voire filiforme de l'extrémité céphalique, dyschromie cutanée jaunâtre (sorafénib et sunitinib), lésions acnéiformes (sunitinib), érosions muqueuses buccales (sunitinib).

Le lien entre l'apparition des effets secondaires cutanés et avec la qualité de la réponse tumorale est beaucoup moins probable qu'avec les inhibiteurs de l'EGFR.

Effets secondaires cutanés des inhibiteurs du protéasome

Les effets secondaires du bortézomib (Velcade) sont généralement modérés : diarrhée, nausée, asthénie, constipation, thrombopénie et neuropathie périphérique. Les réactions cutanées observées au cours des essais cliniques sont peu fréquentes (8 à 15 %), le plus souvent mal définies, à type d'éruption maculopapuleuse ou desquamative peu spécifique. Une éruption érythémateuse papuleuse et/ou nodulaire isolée et presque constamment localisée sur le tronc et le cou, plus rarement sur le visage et les membres inférieurs a été décrite. Elle débutait en moyenne 1 à 2 mois après la première administration du bortézomib et évoluait favorablement en 4 à 7 jours grâce à un traitement par corticostéroïdes oraux à faibles doses et/ou antihistaminiques. L'histologie était non spécifique. Des observations ponctuelles de syndrome de Sweet souvent atypiques "histiocytoïdes", de folliculites diffuses, d'ulcérations muqueuses et de vasculite cutanée ont également été rapportées.

Effets secondaires cutanés des anticorps anti-CTLA-4 : ipilimumab

Leur mécanisme d'action repose sur la levée de la tolérance immunitaire envers les cellules tumorales, médiée par la molécule de surface CTLA-4 des lymphocytes T. Les effets indésirables sont surtout marqués par le développement de phénomènes auto-immuns viscéraux comme des colites auto-immunes au pronostic sévère et qui demandent une prise en charge spéci-

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

POINTS FORTS

- ➞ Les effets secondaires des traitements ciblés en cancérologie diffèrent de ceux des chimiothérapies anticancéreuses classiques et prédominent au niveau cutané.
- ➞ Le syndrome mains-pieds et l'éruption acnéiforme sont les plus fréquents. Le dermatologue recherchera particulièrement la survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés, voire pulmonaires lors d'une chimiothérapie par inhibiteur de BRAF pour un mélanome métastatique.
- ➞ Leur prise en charge médicale et/ou chirurgicale nécessite une collaboration étroite entre oncologues et dermatologues.
- ➞ La sévérité des effets secondaires cutanés est à évaluer et peut amener à une modification de posologie, voire à l'interruption du traitement.
- ➞ La survenue d'une éruption acnéiforme en tant que potentiel marqueur de bonne réponse au traitement est rapportée mais non confirmée.

fique. La toxicité cutanéomuqueuse est plutôt modérée, sous forme d'éruptions eczématiformes, de papules érythémato-squameuses confluentes et prurigineuses du tronc et des extrémités, souvent associées à une éosinophilie cutanée et sanguine et d'une alopecie parfois complète. Seul un traitement symptomatique, notamment par dermocorticoïdes, est nécessaire dans la grande majorité des cas.

Effets secondaires cutanés des inhibiteurs de la voie des MAP kinases

Les inhibiteurs des kinases BRAF et MEK interviennent dans une des principales voies de transduction intracellulaire des signaux membranaires. Leur utilisation dans le mélanome métastatique est soumise à la détection d'une mutation spécifique des cellules tumorales (V600E).

Des carcinomes épidermoïdes cutanés parfois multiples peuvent survenir chez jusqu'à 30 % des patients traités par inhibiteurs de BRAF, mais ne semblent pas exister avec les inhibiteurs de MEK qui peuvent en revanche entraîner l'apparition de lésions acnéiformes.

Conclusion

Le développement rapide et continu de nouvelles thérapies ciblées en oncologie constitue un espoir pour les malades, mais également une source de nouveaux effets secondaires dermatologiques, certains étant déjà "classiques" comme le rash acnéiforme ou le syndrome mains-pieds. Ils méritent d'être rapportés dans la littérature et connus des dermatologues dont l'expertise et l'étroite collaboration deviennent alors essentielles à nos confrères oncologues pour la prise en charge de ces patients.

Bibliographie

1. OSIO A, MATEUS C, SORIA JC *et al.* Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 515-521.
2. LACOUTURE ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2006; 6: 803-812.
3. LACOUTURE ME, MITCHELL EP, PIPERDI B *et al.* Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1351-1357.
4. GERBER PA, MELLER S, EAMES T *et al.* Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res*, 2012; 17: 4.
5. REGUIAI Z, BACHET JB, BACHMEYER C *et al.* Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer*, 2012; 20: 1395-1404.
6. PEREZ-SOLER R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* (Williston Park, NY), 2003; 17: 23-28.
7. ACHARYA J, LYON C, BOTTOMLEY DM. Folliculitis-perifolliculitis related to erlotinib therapy spares previously irradiated skin. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 154-157.
8. VALEYRIE L, BASTUJI-GARIN S, REVUZ J *et al.* Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 201-206.
9. HSIAO LT, CHUNG HM, LIN JT *et al.* Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol*, 2002; 117: 620-622.

Conflits d'intérêts: Les auteurs déclarent être investigateurs dans des essais cliniques thérapeutiques concernant les molécules anti-BRAF et anti-MEK du laboratoire GSK, sans rémunération personnelle (A. Du-Thanh: co-investigatrice, B. Guillot: investigateur principal).