Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Complications cutanées des chimiothérapies anticancéreuses

RÉSUMÉ : Les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont actuellement bien connus des oncologues. Cependant, l'arrivée de nouvelles drogues ou de nouvelles associations est à l'origine de nouvelles présentations cliniques.
Les alopécies, qui avaient la réputation de toujours repousser, sont parfois persistantes avec certaines associations utilisées dans le cancer du sein.
L'érythème toxique est un tableau parfois sévère qui doit faire discuter d'un éventuel arrêt ou au moins d'une baisse de posologie avec l'oncologue.
Le syndrome main-pied, différent de celui observé avec les thérapies ciblées, est souvent invalidant à cause des douleurs. Il peut cependant être prévenu efficacement.
Les relations entre radiations et chimiothérapies doivent être bien connues pour éviter des accidents sévères chez les malades recevant simultanément les deux types de traitement.

B. GUILLOT
Département de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont connus depuis longtemps mais l'arrivée de nouvelles drogues entraîne l'apparition de symptomatologies nouvelles et modifie progressivement la sémiologie cutanée. Cet article s'attachera à décrire les aspects nouvellement décrits au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Leur connaissance par le dermatologue est importante car la qualité du diagnostic va conditionner la qualité des échanges avec l'oncologue pour adapter au mieux le traitement dans l'intérêt du malade.

Les grands syndromes d'intérêt restent : les réactions immuno-allergiques, les anomalies des phanères (notamment cheveux et ongles), les mucites, les troubles de la pigmentation, les syndromes toxiques, les syndromes sclérodermiformes, les syndromes main-pied, les dermatoses neutrophiliques et, enfin, les réactions observées lors de l'association de chimiothérapies aux radiations ionisantes ou aux ultraviolets.

Les réactions immuno-allergiques [1]

1. Les réactions anaphylactiques

Elles surviennent précocement alors que des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir plus tardivement. Leur expression clinique est variable mais ce type de réaction doit faire discuter l'arrêt du traitement. Les signes les plus fréquents sont une hypotension, une tachycardie et une éruption urticarienne.

Les molécules les plus souvent responsables sont les taxanes, les sels de platine et, moins fréquemment, les anthracyclines et la procarbazine.

Le traitement repose sur la correction du choc hypovolémique par injection d'adrénaline dans les formes anaphylactiques. Les corticoïdes injectables sont à proposer dans les formes anaphylactoïdes ou dans les formes d'expression clinique mineure.

2. Les toxidermies sévères

Le syndrome de Lyell, le syndrome DRESS ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée sont rares mais sévères et amènent également à discuter l'arrêt définitif du traitement. Les molécules impliquées peuvent être la fludarabine, la procarbazine, le méthotrexate, le docétaxel et, parmi les drogues plus récentes, la thalidomide et le lénalidomide, le pémétrexed ou la bendamustine.

Les anomalies des phanères

1. Anomalies des cheveux

Si l'effluvium télogène est bien classique, connu des oncologues et qu'il régresse après la fin du traitement, des progrès ont été réalisés en matière de prévention. Une méta-analyse récente portant sur 8 essais contrôlés randomisés et 9 essais contrôlés, réunissant plus de 1 000 patients, a montré que parmi les traitements par refroidissement du cuir chevelu, compression ou minoxidil topique, seul le casque réfrigérant permettait de réduire le risque d'alopécie sans entraîner d'effets secondaires sérieux [2]. Un autre essai contrôlé publié cette année confirme ces résultats chez des malades atteintes de cancer du sein et traitées par taxanes et/ou anthracyclines [3].

Ces dernières années, l'attention a été portée sur les alopécies permanentes survenant après une chimiothérapie de cancer du sein par un protocole associant 5-fluorouracile (5-FU), épirubicine et cyclophosphamide suivi de docétaxel [4]. L'aspect clinique évoque une alopécie androgénétique chez ces femmes ayant une ménopause naturelle ou provoquée, mais les bilans hormonaux sont normaux de même que les dosages de zinc ou d'oligoéléments. Les traitements tels que la photothérapie, le minoxidil ou les supplémentations vitaminiques sont sans effet. Cette alopécie prolongée, déjà décrite il y a longtemps avec le busulfan,

Fig. 1 : Alopécie persistante.

pose d'importants problèmes de qualité de vie chez ces patientes (***fig. 1***).

2. Anomalies des ongles

Les chimiothérapies sont à l'origine de multiples modifications des ongles [5]. Il peut s'agir de modifications pigmentaires sous forme de bandes longitudinales (5-fluorouracile) ou transversales (taxanes), de fragilité unguéale (onychoschizie ou onychorrhexie), d'onychomadèse ou de trachyonychie. Les médicaments les plus souvent incriminés sont la capécitabine, le cyclophosphamide, les taxanes, l'étoposide notamment. Par ailleurs, les taxanes et le 5-fluorouracile ou ses dérivés sont fréquemment à l'origine de photo-onycholyses.

Les mucites

Les mucites sont connues depuis longtemps et se caractérisent essentiellement par des ulcérations. De très nombreuses molécules peuvent être en cause et les facteurs aggravants sont la profondeur de la cytopénie induite et l'association à une radiothérapie localisée à proximité de la cavité buccale. Les formes purement toxiques sont généralement précoces, quelques jours après le début du traitement. Les formes plus tardives sont liées à la neutropénie et seront observées autour du nadir des leucocytes. L'association des deux étiologies est très fréquente.

La prévention repose sur une bonne hygiène bucco-dentaire et l'ablation des foyers infectieux dentaires avant le début de la chimiothérapie si cela est possible. Pour l'alimentation, l'éviction des produits trop chauds, acides ou épicés, sera proposée.

Le traitement curatif est mal codifié. La récupération d'un nombre de leucocytes normal le plus rapidement possible va diminuer la durée des lésions ; les petits moyens tels que les bains de bouche avec des corticoïdes (en l'absence de surinfection, notamment herpétique), des antifongiques, du bicarbonate à 14 ‰ peuvent aider de manière symptomatique. La dénutrition doit être prévenue par une alimentation adaptée. Récemment, l'utilisation de lampes à diode (*Low-level laser therapy*, 600 à 900 nm) a montré un intérêt dans la prévention de l'apparition de la mucite chez des malades devant recevoir une greffe de moelle [6]. En curatif, cette technique semble plus efficace sur la douleur que sur la cicatrisation.

Les troubles de la pigmentation

Ces troubles sont très fréquents au cours des chimiothérapies et sont essentiellement à type d'hyperpigmentation [5], contrairement aux troubles pigmentaires induits par l'immunothérapie et les thérapies ciblées qui sont fréquemment de type hypopigmentés. Les lésions peuvent être généralisées ou localisées.

1. Les hyperpigmentations généralisées

C'est la forme la plus rare. Il s'agit d'une pigmentation cuivrée, pseudo-addisonienne. Elle se rencontre après traitement par busulfan, cyclophosphamide, hydroxyurée ou procarbazine.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

2. Les hyperpigmentations localisées

Elles peuvent toucher les muqueuses, les ongles ou la peau. Sur les muqueuses, les lésions se manifestent sous forme de plaques brun-ardoisé plus ou moins coalescentes de la face interne des joues, de la langue, des lèvres ou des muqueuses génitales. Au niveau des ongles, il peut s'agir de bandes transversales ou longitudinales, voire de pigmentation globale de l'ongle. Sur la peau, il est décrit des formes flagellées (***fig. 2***), notamment après bléomycine, des formes supra-veineuses, suivant les trajets vasculaires après traitement par 5-fluorouracile ou après fotémustine, taxanes. Récemment, ont été décrites des formes réticulées souvent assez diffuses sur le tronc et liées à des traitements par 5-fluorouracile, paclitaxel ou cytarabine [7].

L'hyperpigmentation peut siéger sur des zones de traumatismes ou être le résultat d'une photosensibilisation. Ces hyperpigmentations ne justifient jamais l'arrêt du traitement. Des conseils de photoprotection sont nécessaire à la fois en préventif et pour éviter l'aggravation des lésions.

Fig. 2 : Dermatose flagellée à la bléomycine.

Le syndrome toxique

Décrit pour la première fois en 2008 par Bolognia *et al.* [8], ce syndrome se manifeste par de vastes plaques érythémato-violacées siégeant préférentiellement dans les grands plis (***fig. 3***) et sur les coudes ou les genoux, mais aussi en position acrale. Elles sont bilatérales et symétriques. Le malade décrit une sensation de brûlure ou de cuisson. Les lésions

Fig. 3 : Érythème toxique à la cytarabine.

apparaissent environ 4 semaines après le début du traitement et s'aggravent lors des cures ultérieures. Il s'agit d'un mécanisme toxique. Leur présence justifie souvent une adaptation des doses de traitement.

Les syndromes sclérodermiformes

Certaines molécules peuvent entraîner des réactions pouvant faire penser à une sclérodermie systémique avec syndrome de Raynaud parfois sévère et nécrotique susceptible de s'associer à des zones de sclérose cutanée. C'est surtout le cas de la bléomycine.

Plus récemment ont été décrites des lésions scléreuses localisées aux membres inférieurs [9]. Le début se manifeste par un érythème bilatéral et symétrique des membres inférieurs, en particulier des jambes (***fig. 4***). L'aspect évoque un érysipèle mais l'apyrexie et le caractère bilatéral et symétrique redressent le diagnostic. Les lésions évoluent ensuite vers une sclérose de la peau souvent légèrement pigmentée. Les molécules les plus souvent incriminées sont la gemcitabine, le raltitrexed,

Fig. 4 : Syndrome sclérodermiforme au pémétrexed.

le pémétrexed ou les taxanes. La corticothérapie locale raccourcit la phase inflammatoire. Lorsque les lésions sont fixées, les traitements sont peu efficaces.

Le syndrome main-pied

Apparaissant après le premier ou le second cycle de chimiothérapie, ce syndrome est souvent précédé de signes annonciateurs à type de dysesthésies, picotements et douleurs acrales [5]. À la phase d'état, les douleurs sont souvent intenses. Il existe un érythème plus ou moins œdémateux, symétrique, bien limité, localisé sur les paumes et les plantes puis qui s'étend aux faces dorsales des mains et des pieds (***fig. 5***). Des vésicules ou des bulles peuvent appa-

Fig. 5 : Érythème acral au taxol.

raître sur les zones atteintes. Le mécanisme est mal connu et peut associer une accumulation acrale du produit et une irritation des petites fibres nerveuses. Un tableau particulier a été décrit avec les taxanes, associant érythème sur le dos des mains, les tendons d'Achille, les malléoles et une atteinte unguéale à type d'onycholyse, de lignes de Beau, d'onychomélanose et d'hémorragies sous-unguéales [10]. Ce syndrome, très proche du syndrome main-pied, est appelé syndrome PATEO (*Periarticular thenar erythema with onycholysis*).

Le syndrome main-pied est souvent dose-dépendant. Sa survenue doit faire discuter une adaptation des doses avec l'oncologue. Le traitement curatif repose sur la corticothérapie locale dans les formes peu sévères et générale dans les formes sévères. En prévention, outre l'adaptation des doses, l'utilisation de gants réfrigérés peut limiter la survenue des symptômes. Parmi les traitements préventifs, une méta-analyse (Macedo) a montré que seul le célécoxib à la dose de 200 mg/j pendant 2 semaines pouvait prévenir l'apparition des lésions, contrairement à la pyridoxine, aux émollients ou aux antiperspirants [11]. Ce syndrome a été décrit essentiellement avec les anthracyclines, les taxanes [12], la cytarabine, la vinblastine ou l'étoposide.

Les dermatoses neutrophiliques

L'hidradénite eccrine neutrophilique est la plus couramment observée. Elle se manifeste par une éruption fébrile siégeant préférentiellement sur la tête et le cou, les extrémités, les oreilles ou en périorbitaire. Les lésions forment des plaques maculo-papuleuses érythémateuses, rouge violacé, parfois purpuriques. Elles sont douloureuses et débutent 2 à 3 jours après l'administration du produit puis disparaissent en moyenne en 4 semaines. La récidive à la réintroduction du même traitement survient dans 60 % des cas. Le traitement repose sur la corticothérapie locale, voire générale dans les formes sévères. La cytarabine, les taxanes ou les anthracyclines sont les molécules les plus souvent impliquées dans cette réaction.

Les réactions observées lors de l'association de la chimiothérapie aux radiations ionisantes ou aux ultraviolets

Cette association est à l'origine de plusieurs tableaux cliniques [5].

1. La photosensibilisation

Il s'agit le plus souvent d'une phototoxicité plus que d'une photoallergie, le plus souvent liée aux UVA. Son aspect clinique est classique avec un érythème plus ou moins sévère atteignant les parties découvertes. Une hyperpigmentation peut succéder à l'érythème. Elle est couramment observée avec le 5-fluorouracile, la capécitabine, la dacarbazine, le méthotrexate, la fotémustine…

2. La radiosensibilisation

Certaines molécules, en particulier les sels de platine, ont une action radiosensibilisante. Cette propriété est souvent utilisée en clinique pour avoir une action synergique sur la tumeur.

3. Le phénomène de rappel

Il se définit comme la survenue d'un érythème strictement localisé sur une zone cutanée irradiée lors de l'injection d'une chimiothérapie réalisée plusieurs mois ou années après la radiothérapie. Les principales molécules responsables sont la doxorubicine, la gemcitabine, la capécitabine, les taxanes, le méthotrexate. Très exceptionnellement, ce phénomène peut s'observer sur la zone d'une lésion UV induite (érythème solaire ou lucite) après administration de taxanes, de gemcitabine, d'étoposide, de cyclophosphamide ou de méthotrexate.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW *et al.* Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs*, 2014;25:225-234.
2. Shin H, Jo SJ, Kim DH *et al.* Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J cancer*, 2015;136:E442-E454.
3. Nangia J, Wang T, Osborne C *et al.* Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017;317:596-605.
4. Kluger N, Jacot W, Frouin E *et al.* Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and doctaxel: a prospetive study of 20 patients. *Ann Oncol*, 2012;23:2879-2884.
5. Sibaud V, Delord JP, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux. *Privat Éditeur*, 2014.
6. Amadori F, Bardellini E, Conti G *et al.* Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a ranomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci*, 2016;31:1231-1236.
7. Masson-Regnault M, Gadaud N, Boulinguez S *et al.* Chemotherapy-related reticulate hyperpigmentation : a case series and review of the literature. *Dermatology*, 2015;231:321-328.
8. Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*, 2008;59:524-529.
9. Bessis D, Guillot B, Legouffe E *et al.* Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:S73-76.
10. Rodriguez-Lomba E, Molina-Lopez I, Suraez-Fernandez R *et al.* Periarticular thenar erythema and onycholysis syndrome: a manifestation of taxane-induced cutaneous toxicity. *Actas Dermosifiliagr*, 2017;108:595-597.
11. Macedo LT, Nogueira Lima JP, Vieira dos Santos L *et al.* Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome : a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer*, 2014;22:1585-1593.
12. Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H *et al.* Dermatological adverse events with taxanes chemotherapy. *Eur J Dermatol*, 2016;26:427-443.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.