

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Toxicité cutanée des thérapies ciblées anticancéreuses

RÉSUMÉ : Les thérapies ciblées anticancéreuses ont une toxicité cutanée fréquente et spécifique, différente de celle des chimiothérapies et immunothérapies (*tableau I*). De plus en plus, un avis dermatologique est sollicité pour la prise en charge des patients traités par ces molécules.

Il est donc important pour le dermatologue de connaître, de savoir évaluer ces effets secondaires cutanés et d'avoir des notions sur leur prise en charge, notamment les plus classiques comme les éruptions acnéiformes sous anti-EGFR, le syndrome main-pied sous anti-BRAF ou les paronychies sous anti-EGFR ou inhibiteurs de mTOR. Il s'agit véritablement de soins de support dermatologiques qui doivent permettre, dans la mesure du possible, de poursuivre les traitements dans l'intérêt du patient.



C. LESAGE
Service de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Alopécie et modifications des poils/cheveux

Les thérapies ciblées anticancéreuses ont un profil de toxicité sur les cheveux et les poils différent des chimiothérapies conventionnelles. Certaines entraînent même une accélération de leur croissance. Cependant, une alopécie est possible avec certaines molécules, de pronostic variable.

Les anti-EGFR sont responsables d'alopécie (cicatricielle ou non), de poliose mais plus fréquemment de modifications de la structure des cheveux/poils sous forme d'entortillement, notamment des cils qui subissent une trichomégale parfois gênante (*fig. 1*).

Un hirsutisme est possible. Les molécules antiangiogéniques sont responsables d'alopécie et de modifications

de la couleur ou de la structure des cheveux qui peuvent être dépigmentés et/ou friser. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement. Les inhibiteurs de BRAF peuvent être responsables d'alopécie, en général de grade 1-2 plutôt en début de traitement. Les inhibiteurs de la voie Hedgehog (vismodégib) peuvent également entraîner une alopécie, de grade 2 chez 10 à 14 % des patients, parfois profuse.

Prise en charge

- Dermocorticoïdes ou minoxidil 5 % en cas d'alopécie cicatricielle ou non (niveau de recommandation IB).
- Minoxidil 2-5 % jusqu'à 6 mois après la fin du traitement pour l'alopécie sous vismodégib (niveau IIB).
- Coupe fréquente des cils par un professionnel de santé en cas de trichomégale (niveau III).
- Épilation laser en cas d'hirsutisme (niveau IB).
- Coupes de cheveux fréquentes (niveau IV).



Fig. 1 : Trichomégale des cils apparue après 2 mois de traitement par erlotinib. Noter l'aspect "entortillé" des cils.

Médicament	Cétuximab Erlotinib Géfitinib Panitumumab Lapatinib Vandétanib	Évérolimus Temozolomide Sirolimus	Sorafénib Sunitinib Bévacizumab Axitinib Pazopanib	Pertuzumab Afatinib Trastuzumab	Imatinib Nilotinib Dasatinib	Vémurafénib Dabrafénib Régorafénib	Tramétinib Cobimétinib Sélumétinib
Cible	EGFR	mTOR	Anti-angiogéniques	ErB mixte	BCR-ABL, c-Kit, PDGFR	BRAF	MEK
Alopécie Modification des cheveux et poils	+	-	++	+	-	++	+
Éruptions acnéiformes Kystes	+++	++	-	++	-	+	+
Hypersensibilité immédiate	Cétuximab++ Panitumumab+	-	-	Trastuzumab	-	-	-
Manifestations dermatologiques spécifiques	Vandétanib	-	Pazopanib Sunitinib	-	++	-	-
Modifications pigmentaires	++	+	++	-	+	+	+
Mucite	++	+	+	+	-	-	-
Œdèmes périphériques Angioedème	-	-	Sunitinib	-	++	-	±
Ongles Modifications/ complications	+++	+	-	-	-	-	+
Ostéonécrose de la mâchoire	-	-	Bévacizumab Sunitinib	-	-	-	-
Panniculites	-	-	-	-	-	+	-
Photosensibilité	Vandétanib+++	-	-	-	±	Vémurafénib++	-
Radiosensibilisation <i>Radiation recall</i>	++	+	+	-	+	++	-
Syndrome main-pied	-	-	++	-	-	++	-
Toxidermies	++	+	+	+	+	+	+
Troubles de la cicatrisation	-	-	Bévacizumab	-	-	-	-
Tumeurs cutanées induites	-	-	-	-	-	++	-
Xérose, fissures, kératose pilaire	++	+	+	+	+	++	++

Tableau I : Toxicité cutanée des thérapies ciblées anticancéreuses par famille de molécules (d'après [15]).

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Éruptions acnéiformes/lésions kystiques

L'éruption papulo-pustuleuse fait partie des effets indésirables les plus connus des anti-EGFR (regroupés sous l'acronyme PRIDE pour *Papulopustular rash/paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness, caused by EGFRIs*). Elle concerne en effet jusqu'à 90 % des patients et serait plus fréquente avec les anticorps qu'avec les inhibiteurs de tyrosine kinase [1], y compris en ce qui concerne les grades 3+. Elle se produit précocement, dès la première semaine de traitement, mais régresse malgré la poursuite de celui-ci dans la majorité des cas, avec une hyperpigmentation résiduelle régressive sur plusieurs mois.

Sa survenue et sa sévérité seraient corrélées à une meilleure survie globale et à une meilleure réponse tumorale d'après une méta-analyse sur près de 7 000 patients [2]. Cependant, elle représente une limite à la poursuite de celui-ci par altération majeure de la qualité de vie en raison de son caractère affichant sur le visage.

Elle peut aussi atteindre le tronc mais plus rarement les membres ou le cuir chevelu, qui seraient atteints plus tardivement à partir du 6^e mois.

Sur les zones d'irradiation thérapeutique, l'éruption papulo-pustuleuse peut soit épargner la zone (erlotinib), soit entraîner plus de radiodermite sévère (cétuximab) [3], fréquemment surinfectée (**fig. 2**).

Sa physiopathologie reposerait sur la présence de récepteurs à l'EGFR sur les kératinocytes basaux et des follicules pileux, ces derniers entrant alors dès les premiers jours de traitement en apoptose accélérée entraînant un afflux de polynucléaires neutrophiles responsables des pustules. Ces dernières sont donc folliculaires au niveau de l'infundibulum, sans atteinte de la glande sébacée, et stériles au moins initialement, avec surinfection fréquente à staphylocoque doré.

Les inhibiteurs de MEK peuvent entraîner une éruption similaire partageant les mêmes caractéristiques cliniques et chronologiques et la même prise en charge thérapeutique.

Les inhibiteurs de mTOR sont responsables d'une éruption acnéiforme du visage, du cuir chevelu et du tronc, volontiers douloureuse, présentant les mêmes caractéristiques notamment chronologiques qu'avec les anti-EGFR, mais dont la fréquence est moindre (évaluée entre 25 et 76 % selon les molécules: évérolimus < sirolimus < temsirolimus).

Prise en charge

La prise en charge de cette éruption a fait l'objet de recommandations du groupe PROCUR (PRise en charge de la tOxicité CUtanée des anti-EGFR) tant sur le plan préventif que curatif [4]:

- En prévention : utilisation systématique de cyclines et de soins de dermo-cosmétique.
- En curatif : après évaluation par un dermatologue, utilisation de dermo-corticoïdes de classe II ou III, y compris sur le visage, et poursuite des cyclines même en cas de radiothérapie (**fig. 3**).

Hypersensibilité immédiate

Des manifestations d'hypersensibilité immédiate de l'urticaire superficielle isolée jusqu'au choc anaphylactique ont été décrites avec l'utilisation de certains anti-EGFR comme le cétuximab. Elles pouvaient survenir de façon surprenante dès la première injection du produit. Elles sont en effet liées à la production du cétuximab par des cellules murines exprimant le gène du galactose-1,3-galactose (alphaGAL). Ces patients avaient en effet développé des IgE anti-alphaGAL après morsure de tiques qui leur avaient "inoculé" ce sucre normalement absent chez



Fig. 2 : Éruption acnéiforme du visage survenue à la fin de la première semaine de traitement par erlotinib.



Fig. 3 : Éruption acnéiforme sous anti-EGFR et évolution à 1 mois sous traitement adapté.

l'homme et les primates non humains, mais présent chez tous les autres mammifères. Le remplacement du cétuximab par une molécule non produite sur cellules murines est possible sans risque de croisement, après avis d'un allergologue.

Prise en charge

- Prise en charge habituelle de l'hypersensibilité immédiate.
- Écarter à l'interrogatoire les antécédents de réaction d'urticaire et de troubles digestifs à l'ingestion de viande rouge ou d'abats.
- Dosage des IgE anti-alphaGAL au moindre doute.

■ Modifications pigmentaires

On peut observer régulièrement une hyperpigmentation cutanée progressive (zones photo-exposées++) sous **anti-EGFR**, inhibiteurs de mTOR ou de MEK (mécanisme probablement post-inflammatoire, suite à la folliculite papulo-pustuleuse) ou, à l'inverse, une dépigmentation progressive des cheveux mais aussi des poils, des cils ou des sourcils chez environ 30 % des patients sous sunitinib (cheveux zébrés) et pazopanib [5].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase à activité anti-C-Kit peuvent également entraîner une dépigmentation cutanée (sujets de phototype foncé++) et on observe parfois un aspect jaune de la peau sous sunitinib.

Ces anomalies régressent en quelques semaines à l'arrêt du traitement.

Sous vandétanib ont été décrits des "*blue dots*", macules gris-bleu de quelques millimètres à prédominance périfolliculaire.

Prise en charge

Compte tenu de leur régression majoritairement dans les semaines ou mois sui-

vant l'arrêt du traitement inducteur, ces anomalies pigmentaires ne nécessitent pas de prise en charge particulière, en dehors d'une réassurance du patient et de son entourage. On peut néanmoins conseiller :

- une photoprotection régulière ;
- la prise en charge systématique de la folliculite sous anti-EGFR ;
- une surveillance dermatologique mensuelle chez les patients sous anti-BRAF ;
- voire du laser alexandrite Q-Switched en cas de préjudice esthétique.

■ Mucite

Elle est observée dans 10 à 36 % des cas sous cétuximab et quasi systématiquement en association avec la radiothérapie dans les cancers ORL. On distingue plusieurs facteurs favorisants : âge, type de tumeur (maladies hématologiques et cancers ORL), statut nutritionnel, état bucco-dentaire, polymorphisme génétique, cytotoxicité de la molécule. Elle se manifeste par des ulcérations inflammatoires douloureuses, volontiers aphtoïdes, associées à une xérostomie et une dysgueusie. Les grades élevés sous thérapie ciblée seule sont peu fréquents. Les lésions régressent souvent après les premières semaines de traitement [6].

Prise en charge

- Éducation du patient à l'hygiène bucco-dentaire, prise en charge dentaire si nécessaire.
- Bains de bouche réguliers au bicarbonate de sodium.
- Corticoïdes locaux (clobétasol en gel ou bains de bouche à la prednisolone).
- Prise en charge antalgique et nutritionnelle.
- Traitement d'une surinfection, notamment mycosique.

■ Ongles : modifications et complications

Il est important de connaître ces effets secondaires assez classiques, qui sont mal connus des médecins généralistes ou chirurgiens, conduisant parfois à des prises en charge retardées ou inadaptées (diagnostics posés à tort d'onychomycoses ou d'ongles incarnés, par exemple). On observe quasi constamment une pousse plus lente de la tablette unguéale, des ongles fragiles, une onycholyse, parfois des mélanonychies/leuconychies (**fig. 4**) et des hémorragies filiformes sous-unguéales sous inhibiteurs du VEGFR [7].

Les thérapies ciblées favorisent plutôt les complications périunguéales. Les **anti-EGFR** entraînent très fréquemment des paronychies (20 à 30 % des patients). Celles-ci correspondent à une inflammation du tissu périunguéal avec œdème et érythème très douloureux, réalisant un aspect de pseudo-ongle incarné. Plusieurs orteils peuvent être atteints avec une prédominance pour les hallux. Les lésions peuvent parfois gêner le chaussage, voire la marche.

Elles peuvent évoluer vers des granulomes pyogéniques sur les bords laté-



Fig. 4 : Mélanonychies multiples chez une patiente en traitement pour un carcinome mammaire.

■ Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

raux des ongles, volontiers exsudatifs ou hémorragiques. Les lésions ont un caractère récidivant mais régressent en quelques semaines à l'arrêt des traitements [8].

Prise en charge [9]

- Éducation du patient, voire consultation auprès d'un pédicure.
- Traitement antiseptique et/ou antibiotique local, voire général en cas de signes de surinfection.
- Dermocorticoïdes très forts (clobétasol), éventuellement sous occlusion.
- Pour les granulomes pyogéniques : cryothérapie ou tamponnement au nitrate d'argent en solution aqueuse 1 %.
- Mesures podologiques, voire prise en charge chirurgicale.
- Prise en charge antalgique.

■ Panniculites

On peut observer des panniculites lobulaires douloureuses (membres supérieurs et inférieurs) avec histologiquement un infiltrat neutrophilique et de la nécrose fibrinoïde [10]. Elles prennent parfois un aspect de "pseudo-érysipèle" et peuvent s'associer à des arthralgies.

Prise en charge

- Adaptation posologique, voire pause thérapeutique.
- AINS, antalgiques.
- Cure courte de corticoïdes *per os*.

■ Photosensibilité

C'est un mécanisme de phototoxicité ++ induit par l'exposition aux UVA qui est impliqué dans la survenue de cette

photosensibilité d'apparition très rapide, dans les premiers jours de traitement. Elle prédomine sur les zones photo-exposées mais une extension est possible. On observe un érythème douloureux, parfois un aspect eczématiforme, prurigineux, voire bulleux dans les formes sévères. Une pigmentation séquellaire est possible, spontanée ou faisant suite à une inflammation [10].

Prise en charge

- Éducation du patient ++ : photoprotection vestimentaire, photoprotecteurs à large spectre UVA/UVB, indice élevé (50+), sans parfum, y compris en l'absence de soleil, à l'ombre ou en période hivernale.
- En cas de brûlure solaire : crèmes hydratantes, dermocorticoïdes forts ou très forts.
- Réduction ou arrêt transitoire du traitement parfois nécessaires [6].

■ Radiosensibilisation/ Radiation recall

1. Radiosensibilisation

Il s'agit d'une augmentation de la sensibilité à la radiothérapie (survenue pendant ou < 7 jours après l'arrêt de la radiothérapie [11]. Elle est responsable d'une toxicité cutanéomuqueuse parfois grave mais peut être utilisée à visée thérapeutique pour certains cancers ORL.

2. Radiation recall

Il s'agit d'une réaction inflammatoire aiguë après administration du traitement, strictement localisée sur une zone cutanée préalablement irradiée (> 7 jours après l'arrêt de la radiothérapie). Elle survient rapidement après l'exposition au traitement. On note un érythème et parfois des réactions bulleuses, voire nécrotiques. Ce phénomène peut toucher plus rarement des organes profonds

(foie, cœur, poumon...) avec des conséquences graves [12].

Prise en charge

- Arrêt du traitement inducteur.
- Dermocorticoïdes, voire corticothérapie générale.
- Pansements adaptés et soins infirmiers si nécessaire, antibiothérapie en cas de surinfection.
- Pas de contre-indication absolue à la reprise du traitement en fonction de la gravité, récurrences difficiles à prévoir.
- En prévention : fenêtre thérapeutique des anti-BRAF si radiothérapie associée (pas de consensus), soit vémurafénib 7 jours avant/7 jours après, dabrafénib 3 jours avant/7 jours après.
- En cas de radiothérapie panencéphalique : fenêtre 3 jours avant/3 jours après ; si radiothérapie stéréotaxique : 1 jour avant/1 jour après.

■ Syndrome main-pied

Il s'observe au niveau palmoplantaire ++ avec une atteinte bilatérale et prédomine sur les zones de frottement. Il peut être très douloureux, avec un retentissement important sur la qualité de vie. Il s'agit d'un effet dose-dépendant, de début rapide, qui s'atténue en général progressivement. À la phase aiguë, on note une hyperkératose douloureuse, inflammatoire [13].

Prise en charge

- Grading, éducation du patient.
- Traitement émollient ou kératolytique à base d'urée (10 à 30 %), d'acide salicylique.
- Décapage mécanique doux de l'hyperkératose.

- En cas d'inflammation, dermocorticoïdes très forts, parfois en occlusion.

- Prise en charge antalgique.

- En cas de grade 3, arrêt temporaire du traitement et envisager une concession posologique.

- Prise en charge podologique [6].

■ Toxidermies

Elles peuvent aller d'un simple prurit diffus avec exanthème maculo-papuleux jusqu'au syndrome de Lyell. Le délai de survenue est évocateur (7 à 14 jours). Il faut toujours rechercher des signes de gravité cliniques (signe de Nikolsky, lésions muqueuses, douleurs cutanées, œdème facial, fièvre, adénopathies périphériques...) et biologiques (hyperéosinophilie, insuffisance rénale, cytolysé hépatique...) [6].

Prise en charge

Dans ce contexte, la question posée par l'oncologue adresseur est souvent l'imputabilité du traitement anticancéreux et la possibilité ou non de le poursuivre. L'enjeu est donc crucial et il faut éviter de poursuivre un traitement potentiellement inducteur, mais aussi ne pas contre-indiquer abusivement un traitement utile pour le patient. Une toxidermie sévère doit être évoquée systématiquement devant toute éruption cutanée d'origine médicamenteuse :

- interrogatoire du patient+++ : chronologie des prises, traitements associés... ;
- recherche de diagnostics différentiels (éruption virale ou autre) ;
- arrêt et contre-indication du médicament si suspicion forte en cas de toxidermie sévère et prise en charge symptomatique ;
- avis allergologique ;
- communication rapide avec l'oncologue référent ;
- déclaration à la pharmacovigilance.



Fig. 5 : Papillomes kératosiques multiples chez une patiente traitée par vémurafénib.

■ Tumeurs cutanées induites

Elles peuvent se développer rapidement, dès les premières semaines de traitement. Il s'agit principalement de tumeurs cutanées épithéliales ++ (fig. 5) : papillomes kératosiques, kératoacanthomes, carcinomes épidermoïdes [6].

On note parfois sous anti-BRAF des nævus induits, notamment palmoplantaires et, plus rarement, d'authentiques mélanomes *de novo*.

Prise en charge

- Surveillance dermatologique mensuelle.
- Éducation à la photoprotection et à l'auto-surveillance.
- Cryothérapie ou prise en charge chirurgicale selon les recommandations classiques.

■ Xérose/fissures cutanées/kératose pilaire

1. Xérose

Il s'agit d'une sécheresse cutanée diffuse, souvent squameuse, source d'inconfort (douleurs, tiraillements) et de prurit ++.

On note aussi des éruptions eczématiformes et souvent une atteinte muqueuse [14]. Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients âgés. Avec les anti-EGFR, on observe parfois des eczémas craquelés, des pulpites sèches et fréquemment des fissures douloureuses des doigts ou des talons [6].

2. Kératose pilaire

Elle est fréquente (30 à 50 % des patients) et touche la face d'extension des membres, le tronc. Elle s'accompagne souvent de prurit, de lésions kystiques du visage, de kystes épidermiques [10].

Prise en charge

- Gel lavant surgras ou syndet ; éviter les douches ou bains trop longs, trop chauds ou trop fréquents.
- S'essuyer en tamponnant, port de gants lors des travaux ménagers.
- Émollient adapté (sans parfum ni alcool) : au minimum 1 application par jour.
- En cas de xérose importante ou de kératose pilaire : émollients à base d'urée 10 à 30 %, d'acide salicylique 2 %, de lactate d'ammonium.
- En cas d'inflammation cutanée associée : dermocorticoïdes moyens à forts.
- En cas de fissures : Baume du commandeur en préparation magistrale, sous occlusion, pansements hydrocolloïdes, cyanoacrylate liquide [6].

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

BIBLIOGRAPHIE

1. JACOT W, BESSIS D, JORDA E *et al.* Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*, 2004;151:238-241.
2. LIU H, WU Y, LV T *et al.* Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2013;8:e55128.
3. GIRO C, BERGER B, BÖLKE E *et al.* High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*, 2009;90:166-171.
4. BACHMEYER C, REGUIAI Z, PEUVREL L *et al.* [Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group]. *Bull Cancer*, 2013;100:417-426.
5. SIBAUD V, ROBERT C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies]. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:266-273.
6. SIBAUD V, DELORD JP, ROBERT C. Dermatologie des traitements anticancéreux: guide pratique [Internet]. Éditions Privat, 2014 [cité 23 avr 2017]. Disponible sur: <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb44250703c>
7. ROBERT C, SIBAUD V, MATEUS C *et al.* Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*, 2015;16:e181-189.
8. ROBERT C, SORIA JC, SPATZ A *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005;6:491-500.
9. 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.
10. MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLITZ LE *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:221-236; quiz 237-238.
11. HECHT M, ZIMMER L, LOQUAI C *et al.* Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol*, 2015;26:1238-1244.
12. PEUVREL L, RUELLAN AL, THILLAYS F *et al.* Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*, 2013;23:879-881.
13. MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLITZ LE *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:203-218; quiz 219-220.
14. REYES-HABITO CM, ROH EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:217.e1-217.e11; quiz 227-228.
15. ROBERT C, SIBAUD V, Dialogues L. Une nouvelle dermatologie, manifestations cutanées des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ed. Privat*, 2010.

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