Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Les toxicités cutanées des traitements oncologiques : accompagnez vos patients autrement

Compte rendu rédigé par C. Velter
Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

Dans le cadre des dernières JDP, le Laboratoire dermatologique Bioderma a organisé un symposium satellite qui a permis de détailler la prise en charge des toxicités des traitements anticancéreux avec pour objectifs principaux d'apporter du confort au patient et de discuter de la poursuite ou non du traitement. Cette prise en charge peut être effectuée par le dermatologue de ville en lien avec l'oncologue.

Toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux

D'après la communication du Dr Vincent Sibaud, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse Oncopole.

Les toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux sont, pour la plupart, bien connues et surviennent sous forme d'éruptions acnéiformes, de xérose, d'atteintes unguéales inflammatoires ou encore de modifications des cheveux ou des poils [1]. On décrit principalement des :

>>> **Éruptions acnéiformes :** très fréquentes, ce sont des éruptions inflammatoires papulo-pustuleuses, sans lésion rétentionnelle, atteignant les zones riches en glandes sébacées [2, 3]. Elles surviennent principalement sous inhibiteurs HER/EGFR (afatinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, gefitinib, dacomitinib, pertuzumab, poziotinib) mais aussi sous inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus) ou sous anti-MEK en monothérapie qui sont responsables dans 60 à 80 % des cas d'une éruption acnéiforme [4, 5], même si cette toxicité est amortie par l'association avec un anti-BRAF. Le plus souvent, ces éruptions acnéiformes restent modérées.Le principal piège à éviter dans les formes résistantes malgré un traitement bien conduit est la surinfection à staphylocoque doré, qui est fréquente [6, 7].

>>> **Paronychies et granulomes pyogéniques :** contrairement à l'éruption acnéiforme, ces manifestations vont persister et pourront être négligées par le patient et le médecin. Les toxicités unguéales sont très diverses [8], elles sont douloureuses et sources d'infections ou d'abcès.

>>> **Syndrome mains-pieds :** il s'agit d'un érythème diffus, bilatéral, prédominant aux paumes et aux plantes [9], qui doit être inclus dans le cadre plus large de l'**érythème toxique à la chimiothérapie**. Celui-ci se caractérise par le développement de lésions inflammatoires prurigineuses ou non dans les grands plis, les zones de friction et d'hypersudation [10, 11]. Il s'agit d'un mécanisme non allergique, dose-dépendant et toxique. Les thérapies ciblées, notamment les anti-BRAF ou les anti-angiogéniques, peuvent être responsables de syndromes touchant également les mains et les pieds mais sous forme d'hyperkératose inflammatoire des points d'appui ou de contact, avec un impact fonctionnel important [12].

>>> **Quant aux inhibiteurs de checkpoint,** la principale manifestation est un exanthème non spécifique survenant dans 15-20 % des cas, avec un prurit associé très gênant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol*, 2006;155:852-854.
2. Robert C, Soria J-C, Spatz A *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005;6:491-500.
3. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*, 2005;16:1425-1433.
4. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:31-39.
5. Anforth R, Liu M, Nguyen B *et al.* Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*, 2014;55:250-254.
6. Eilers RE Jr, Gandhi M, Patel JD *et al.* Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102:47-53.
7. Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor-induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer*, 2016;24:3943-3950.
8. Robert C, Sibaud V, Mateus C *et al.* Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*, 2015;16:181-189.
9. Falcone G, Arrigoni C, Dellafiore F *et al.* A systematic review and Meta-analysis on the association between Hand-Foot Syndrome (HFS) and Cancer Chemotherapy Efficacy. *Clin Ter*, 2019;170:388-395.
10. Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*, 2008;59:524-529.
11. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H *et al.* Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol EJD*, 2016;26:427-443.
12. Ding F, Liu B, Wang Y. Risk of hand-foot skin reaction associated with VEGFR-TKIs: a meta-analysis of 57 randomized controlled trials involving 24956 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2019;April 13.

Point de vue et retour d'expérience d'une dermatologue libérale : osez prendre en charge ces patients en ville

D'après la communication du Dr Laurence Ollivaud, Oncodermatologue libérale, Charenton et Champigny.

Les effets secondaires cutanés des traitements anticancéreux sont très fréquents car leurs cibles moléculaires sont impliquées dans la physiologie du tissu cutané. Le délai de survenue et l'évolution des toxicités sont variables, certaines s'estompent pour disparaître avec la poursuite du traitement alors que d'autres surviennent à chaque cure.

Devant une éruption cutanée, il conviendra d'abord de rechercher des signes de gravité d'une toxicité sévère. L'examen clinique sera évidemment complet et il conviendra de bien analyser le visage, les paumes/plantes, les muqueuses ainsi que les phanères qui sont des sites de toxicités cutanées fréquentes.

Toute réaction cutanée n'est pas obligatoirement liée au traitement anticancéreux et il ne faudra pas négliger les diagnostics différentiels comme une infection cutanée, une dermatose inflammatoire, une toxidermie à un autre traitement pris concomitamment ou encore une métastase cutanée. Des prélèvements bactériologiques, mycologiques, parasitologiques ou viraux ou encore une biopsie cutanée peuvent être nécessaires.

Un focus sur les situations les plus fréquemment rencontrées en pratique courante a été présenté :

>>> **Radiodermite aiguë :** elle peut imposer l'arrêt ou le décalage des séances qui impacteront l'efficacité thérapeutique. Les radiodermites aiguës sont plus fréquentes dans les cancers du sein, ORL ou ano-génitaux, ou chez des patients obèses, fumeurs et sous traitement radiosensibilisant associé. Il ne faudra pas oublier de dépister et de traiter une surinfection bactérienne ou mycologique. La prise en charge est classique : produits d'hygiène adaptés, crème réparatrice à ne pas appliquer avant la séance de radiothérapie en raison d'un éventuel effet bolus. Les dermocorticoïdes d'activité moyenne à forte peuvent être prescrits en curatif, mais il n'y a pas de donnée sur l'intérêt en préventif pour prévenir des brûlures ou du prurit.

>>> **Onycholyses :** elles peuvent être parfois très sévères sous chimiothérapie par taxanes ou anthracyclines. Elles sont sources d'hématomes au niveau des mains, d'abcès sous-unguéaux et ont un impact fonctionnel majeur. Il n'y a pas de réel traitement préventif. Le découpage des ongles décollés par le dermatologue est indispensable pour soulager le patient et permettre la cicatrisation.

>>> **Paronychie et granulome pyogénique :** ils surviennent après plusieurs semaines ou mois de thérapies ciblées notamment avec les anti-EGFR et leur prise en charge repose notamment sur des dermocorticoïdes forts, des soins de pédicurie, voire de la chirurgie.

>>> **Xérose cutanée :** elle s'accompagne d'un prurit plus ou moins intense. Elle peut aller jusqu'à de l'eczéma des membres inférieurs ou des mains avec des fissures et des pulpites très douloureuses. La prise en charge fait appel à des émollients, des produits d'hygiène adaptés et des dermocorticoïdes.

>>> **Syndrome mains-pieds :** il se présente soit sous une forme hyperkératosique avec des fissures (thérapies ciblées), soit sous une autre forme inflammatoire érythémateuse (chimiothérapies). La colle cyanoacrylate type Super Glue est très utile pour soulager les douleurs des fissures en attendant l'efficacité des dermocorticoïdes et des traitements kératolytiques.

>>> Hyperpigmentation cutanée : en dehors de la classique dermatose flagellée à la bléomycine, on décrit la pigmentation cutanée post-inflammatoire après un érythème toxique à la chimiothérapie, favorisée par le soleil. Il n'y a pas de traitement spécifique mais il faut rassurer les patients sur la disparition spontanée en quelques mois après l'arrêt du traitement.

>>> Phototoxicités des UVA : elles surviennent sous anti-BRAF mais aussi sous 5FU, il faut là encore conseiller une photoprotection et des dermocorticoïdes.

Toutes ces toxicités peuvent laisser des séquelles chez les *cancer survivors*. Il peut s'agir de dystrophie unguéale, d'alopécie permanente mais aussi de radiodermite chronique qui survient plusieurs mois après la fin de la radiothérapie.

Accompagnement dermo-cosmétique des peaux fragilisées par les traitements ou les pathologies : la démarche MEDI-SECURE

D'après la communication du Dr Michèle Sayag, Directrice de la stratégie médicale de Bioderma, Lyon.

La démarche MEDI-SECURE a été développée par le laboratoire Bioderma pour l'accompagnement dermo-cosmétique des peaux fragilisées par des traitements ou des pathologies chroniques. Selon l'OMS, près de 800 millions de patients souffrent de maladies chroniques telles que le cancer, le diabète ou l'insuffisance rénale chronique. Ces pathologies ou leurs traitements sont responsables de manifestations cutanées qui altèrent la qualité de vie des patients, remettant en cause la poursuite de ces traitements et donc la survie des patients.

Dans un premier temps, le laboratoire Bioderma a fait le choix de se concentrer sur deux grands types de problèmes dermatologiques : la xérose et les lésions non suintantes. La xérose est une toxicité fréquente de la chimiothérapie mais elle survient également chez les patients dialysés ou diabétiques. Parmi les lésions non suintantes, on retrouve une fragilité des mains et des pieds induite par certaines chimiothérapies, la fragilité cutanée induite par la radiothérapie et les cicatrices postopératoires de la chirurgie dermatologique.

La plupart du temps, ces patients préfèrent changer de produits cosmétiques et recherchent une solution sûre et spécifique. Ainsi, dans une enquête de *Rose Magazine* portant sur 218 patientes suivies pour un cancer du sein, 75 % d'entre elles changeaient de produits d'hygiène et/ou de soins au cours de leur traitement et leurs critères de choix étaient d'abord la prescription par un professionnel de santé, puis la composition du produit et enfin l'indication spécifique du produit pour leurs problèmes.

Le laboratoire Bioderma a établi une démarche de sécurité à chaque étape du développement d'un produit appelée **démarche MEDI-SECURE**. Elle repose sur 3 piliers : les ingrédients, les études cliniques et un emballage adapté :

>>> Les ingrédients sont sélectionnés pour garantir une sécurité optimale. Les extraits actifs sont parfaitement caractérisés. Les ingrédients et les actifs béné-

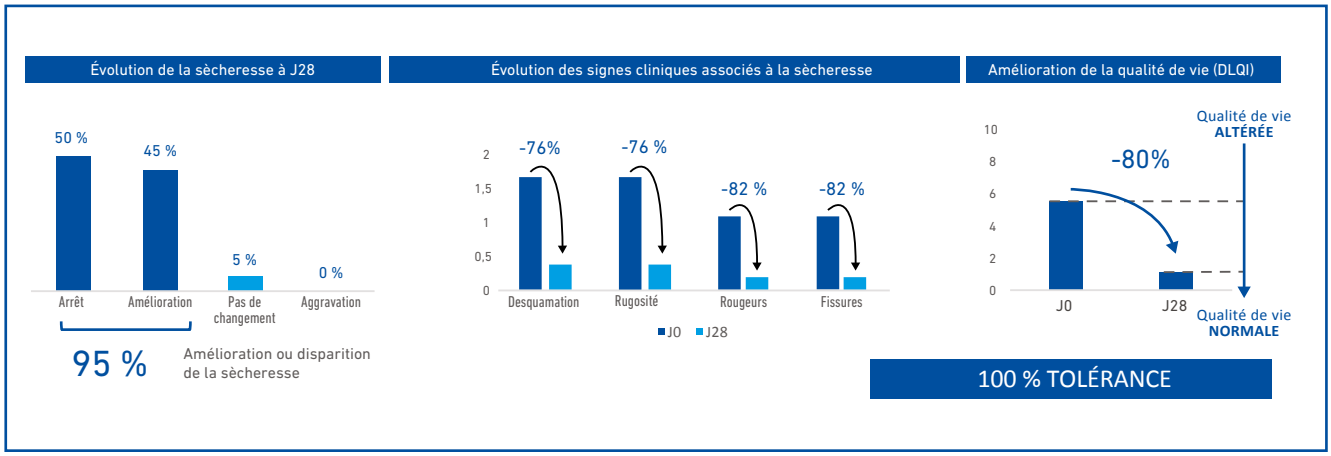

Fig. 1 : Résultats de l'étude oncologique évaluant Atoderm Xereane. Étude observationnelle, prospective, multicentrique, 2 visites (J0 et J28), 40 sujets inclus par 9 oncologues investigateurs, 2019.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

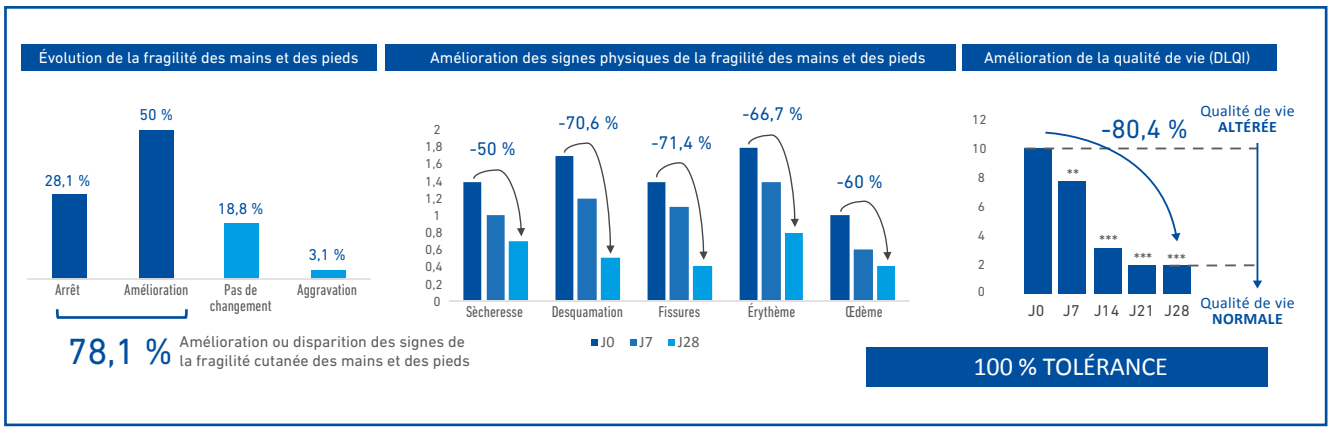

Fig. 2 : Résultats de l'étude oncologique évaluant Cicabio Restor. Étude multicentrique, prospective, 3 visites (J0, J7 et J28), 34 sujets inclus par 8 oncologues évaluateurs, 2019.

ficient d'un recul suffisant, grâce aux données bibliographiques et à la longue expérience du laboratoire Bioderma en matière de formulation.

>>> Les études cliniques garantissent tolérance et efficacité. Ces études sont réalisées sous contrôle médical et oncologique. Chaque produit de la gamme bénéficie systématiquement d'une étude clinique, chaque produit est testé séparément.

>>> Les tubes, pratiques et hygiéniques, bénéficient de la technologie Tubairless™, limitant les risques de contamination et facilitant la manipulation.

Deux nouveaux produits ont été développés selon cette démarche : Atoderm Xereane et Cicabio Restor :

● **Atoderm Xereane** est un baume nourrissant et apaisant pour les sécheresses déclenchées par les produits anticancéreux, mais aussi pour les patients dialysés et les patients diabétiques. Ce produit a été testé dans une étude multicentrique observationnelle incluant 40 patients âgés de 28 à 83 ans ayant une sécheresse induite par un traitement anticancéreux de grade 1 à 3 selon la classification CTCAE. Les patients étaient vus en consultation à J0 et J28 avec évaluation clinique de l'efficacité selon les critères du CTCAE par un médecin, l'échelle de xérose SRRC (*scales, roughness, redness, cracks*) et une auto-évaluation du sujet. La tolérance était évaluée cliniquement par le médecin et par le patient. Enfin, l'impact sur la qualité de vie était mesuré par le score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

Les résultats de cette étude sont détaillés dans la ***figure 1***. Ils montrent une amélioration ou une disparition de la sécheresse chez 95 % des patients, une amélioration des scores de xérose comprise entre 76 % et 82 %, une amélioration de la qualité de vie de 80 % et une parfaite tolérance.

● **Cicabio Restor** est un soin dermocosmétique apaisant et protecteur des peaux fragilisées par la chimiothérapie, la radiothérapie ou après une chirurgie oncologique. Il a été évalué dans une étude ayant inclus 34 patients âgés de 32 à 77 ans présentant une fragilité des mains et des pieds induite par chimiothérapie. Les patients étaient vus en consultation à J0, J7 et J28. Le traitement a été appliqué 1 à 2 fois par jour pendant 28 jours. L'efficacité était évaluée par un médecin sur l'évolution des signes cliniques (érythème, fissure, douleur, engourdissement, dysesthésie) au niveau de la main et/ou du pied le plus affecté selon les critères du CTCAE et en auto-évaluation par le patient. La tolérance était évaluée cliniquement par le médecin et par le patient. Enfin, l'impact sur la qualité de vie était mesuré par le score DLQI.

Les résultats sont présentés dans la ***figure 2*** avec 78,1 % d'amélioration ou de disparition des signes de fragilité des mains et des pieds, entre 50 % et 71,4 % d'amélioration des signes physiques, une amélioration de la qualité de vie de 80,4 % et une parfaite tolérance.

Atoderm Xereane et Cicabio Restor ont bénéficié de la nouvelle démarche MEDI-SECURE du laboratoire Bioderma et démontré dans les études 95 % d'amélioration ou de disparition de la sécheresse post-chimiothérapie pour Atoderm Xereane et 78,1 % d'amélioration ou de disparition des signes de fragilité des mains et des pieds pour Cicabio Restor avec chaque fois une amélioration de la qualité de vie et une parfaite tolérance.

Conclusion

Au total, ces trois présentations soulignent l'importance de la prise en charge par le dermatologue, en lien avec l'oncologue, des patients sous traitements anticancéreux pour prévenir, accompagner, diagnostiquer et traiter les toxicités de ces traitements et ainsi permettre leur poursuite en préservant la qualité de vie.