

Congrès – JDP

Quoi de neuf sur les toxicités cutanées des traitements oncologiques ? Recommandations de bonnes pratiques

Compte rendu rédigé par C. VELTER

Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Le laboratoire dermatologique Bioderma (Naos) a organisé au cours des Journées Dermatologiques de Paris un symposium satellite sur le thème : *Quoi de neuf sur les toxicités cutanées des traitements oncologiques ? Recommandations de bonnes pratiques* autour des Drs Sylvie Meaume et Elisa Funck-Brentano, et de Madame Hedi Chabanol.

Complications cutanées des radiothérapies à court et long terme

D'après la communication du Dr Sylvie Meaume, dermatologue, gériatre (hôpital Rothschild, Paris).

Parmi les complications cutanées de la radiothérapie, on distingue les toxicités aiguës ou chroniques.

1. La radiodermite aiguë

Elle survient dans les jours ou semaines suivant la radiothérapie et ses effets disparaissent en 1 à 4 semaines, avec une cicatrisation qui peut prendre entre 1 et 3 mois. Des facteurs de risque ont été identifiés :

>>> Extrinsèques :

- selon la dose délivrée ;
- selon le type de rayon ;
- ou encore selon la zone irradiée, les zones à risque étant les sillons

sous-mammaires, le pli interfessier ou les zones en relief : clavicules, oreilles, seins.

>>> Intrinsèques :

- terrain : diabète, immunodépression, dénutrition, tabac, obésité, phototype foncé, seins volumineux et ménopause ;
- traitements concomitants : chimiothérapie ou thérapies ciblées (EGFR), ou encore d'autres traitements (amiodarone, statine...).

Il existe plusieurs grades de sévérité de la radiodermite qui permettent d'orienter au mieux la prise en charge (**tableau I**).

Dans le cadre de la prise en charge, l'information préalable orale et écrite est fondamentale :

- recommandations d'une hygiène locale avec un lavage à l'eau à l'aide d'un savon doux surgras non détergent, au pH neutre. La peau sera séchée délicatement par tamponnement ;
- préférer le rasage électrique et non mécanique ;
- porter des vêtements amples en coton, utiliser un soutien-gorge sans armature ;
- éviter l'exposition solaire ;
- éviter tout parfum ou déodorant ;
- pas de topique, pas d'auto-prescription. De nombreux topiques ont été proposés mais il n'existe pas d'étude contrôlée sur leur efficacité. De façon générale, on recommande d'éviter l'éosine, le violet de gentiane ou des produits contenant de la chlorhexidine.

Les thérapies ciblées ont une toxicité propre, notamment le cetuximab

qui provoque des radiodermes plus graves à type de cellulite, d'érysipèle. Le **tableau I** récapitule les soins locaux selon le grade de la radiodermite.

Dans tous les cas, la prise en charge curative est spécialisée et doit être multidisciplinaire, et il pourra se poser la question de l'arrêt de la radiothérapie en lien avec l'oncologue du patient.

2. La radiodermite chronique

Elle survient parfois des années après la fin de la radiothérapie et est alors sans lien avec l'intensité de la radiodermite aiguë. Elle s'aggrave avec le temps et survient sous différents aspects : radiodystrophie ou radionécrose tardive, voire cancer secondaire. Ces complications peuvent être favorisées par des traumatismes ou une exposition solaire, ou encore par un geste de radiologie interventionnelle. Ce qui justifie une surveillance médicale à vie dans les suites d'une radiothérapie.

>>> La radiodermite chronique de type radiodystrophie peut être favorisée par la surexposition lors d'une coronarographie ou d'un autre geste endovasculaire [1].

>>> Le second type de lésion de radiodermite chronique est l'ostéoradionécrose qui se traduit d'abord par des voussures sous-cutanées puis par l'apparition secondaire d'une plaie. Selon le terrain, on proposera ou non un geste de réparation chirurgicale ou des pansements symptomatiques.

Congrès – JDP

	Dermo-épidermite sèche		Dermo-épidermite exsudative			
Description	Érythème léger	Érythème intense	Petites zones de suintements	Suintements par plaques	Suintements sur tout le champ	Ulcération, nécrose
Classification	GRADE I	GRADE II		GRADE III		GRADE IV
					Discuter l'arrêt de la radiothérapie	ARRÊT DE LA RADIOTHÉRAPIE
Produits utilisés Sauf patients sous oxygène	Crèmes émoullientes et/ou dermocorticoïdes	Crèmes émoullientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement plaque d'hydrogel hydrocellulaire mince non adhésif	Nettoyage de la plaie au sérum physiologique Pansement hydrocellulaire non adhésif Pansement en fibres à haut pouvoir d'absorption			
			Topiques et/ou asséchants	Topiques et/ou asséchants	Topiques et/ou asséchants et/ou choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie	Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service de grands brûlés)
Fréquence des soins	Au minimum 1 fois par jour : après les séances et le soir au coucher			1 fois par jour	1 à 2 fois par jour	
						

Tableau I : Prise en charge en fonction de la classification de la gravité de la radiodermite.

À propos de ces radiodermes chroniques, il faut aussi connaître le risque de néoplasie secondaire : carcinome épidermoïde dont le premier cas a été décrit initialement en 1828 par François-Nicolas Marjelin sur une cicatrice de brûlure.

Principes de prise en charge des principales toxicités cutanées des traitements systémiques anticancéreux

D'après la communication du Dr Elisa Funck-Brentano, oncodermatologue (hôpital Ambroise-Paré, Paris).

Les toxicités cutanées des traitements anticancéreux sont fréquentes. Elles ont un impact sur la qualité de vie et entraînent parfois une diminution, voire un arrêt du traitement impactant le pronostic du cancer. Dermatologues et oncologues doivent collaborer pour prévenir ces toxicités et les prendre en charge.

On distingue plusieurs types de traitements systémiques anticancéreux :

Grade I	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers Diagnostic à l'examen clinique uniquement Ne nécessite pas de traitement
Grade II	Modéré Nécessite un traitement minimal, local ou non invasif Interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade III	Sévère mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital Invalidant Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne Nécessite une interruption des traitements
Grade IV	Mise en jeu du pronostic vital Nécessite une prise en charge en urgence
Grade V	Décès lié à l'effet indésirable

Tableau II : Classification des effets indésirables. Classification NCI-CTCAE* version 6.0. *Common Terminology Criteria Adverse Events.

chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies ou encore hormonothérapies avec divers effets indésirables classés en différents grades de la classification CTCAE version 6.0 (**tableau II**).

Il faut également évaluer l'**impact des effets indésirables cutanés sur la qualité de vie** à l'aide d'un score comme le DLQI ou encore le Skin index 16 ou 29... [2, 3].

Certaines toxicités cutanées sont aussi le marqueur prédictif d'une meilleure réponse comme [4] :

- la folliculite papulo-pustuleuse sous inhibiteurs d'EGFR ;
- le syndrome main-pied sous sorafénib associé à une amélioration de la survie globale ;
- ou encore le vitiligo sous immunothérapies dans le mélanome.

>>> **La xérose** est l'affection cutanée la plus fréquente chez les patients sous traitements anticancéreux. Elle diminue notablement la qualité de vie et peut aussi favoriser d'autres effets indésirables : infections, sensibilisation à des allergènes ou encore prurit.

>>> Certains patients auront une **sensibilisation accrue aux rayonnements UV** et un risque de pigmentation cutanée. Il est donc important d'éduquer les patients sur les mesures préventives pour maintenir la fonction barrière de la peau : éviter les produits irritants, utiliser des émollients, des kératolytiques si nécessaire, une protection solaire, un temps de douche limité avec des produits lavants doux, sans contre-indiquer le maquillage.

>>> **Alopécie et modifications des cheveux** : certaines chimiothérapies vont provoquer un effluvium anagène associant un cuir chevelu sous-jacent sain, avec une réversibilité en 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement, et une modification de l'aspect des cheveux dans 50 % des cas. Les thérapies ciblées peuvent entraîner des modifications de l'aspect des cheveux et des cils. Le traitement curatif repose sur du minoxidil 2 % à la phase de repousse. En cas de non-réponse après 6 à 12 mois, il faudra envisager un autre diagnostic et recommander un bilan (TSH, fer, zinc, trichogramme). Le port d'un casque réfrigéré est débattu et on pourra prescrire une prothèse capillaire [5].

>>> **L'éruption acnéiforme ou folliculite papulo-pustuleuse** [6] survient sous plusieurs thérapies ciblées : anti-EGFR, anti-MEK, inhibiteur de mTOR. Elle est différente d'une vraie acné car il n'y a pas de lésion rétentionnelle, elle atteint les zones photo-distribuées et il existe des signes fonctionnels : prurit ou encore douleur. Le traitement préventif repose sur des antibiotiques *per os* : tétracyclines (doxycycline 50 ou 100 mg/j) pendant 6-8 semaines. Le traitement curatif consiste également en des antibiotiques (doxycycline 100 mg/j) et des dermoco-

ticoïdes de classe I ou II. Il faut conseiller l'usage d'émollients, une photoprotection et un maquillage si possible non comédogène, et ne pas manipuler les lésions.

>>> **Les réactions d'hypersensibilité immédiate** : il s'agit de réactions anaphylactiques d'hypersensibilité de type I, IgE médiées. Elles sont plus fréquentes avec les chimiothérapies IV ou les anticorps monoclonaux. Les manifestations sont à type d'urticaire, d'angioedème, de *flush* ou d'éruption cutanée, et il faudra rechercher des signes de gravité systémiques cardiovasculaires, pulmonaires, digestifs ou neurologiques. Elles peuvent survenir dès le premier cycle après quelques minutes de perfusion ou après plusieurs cycles. C'est une urgence thérapeutique qui implique l'arrêt du médicament/perfusion, la mise en place de traitements symptomatiques en urgence, une surveillance stricte et selon les cas un transfert en réanimation.

En théorie, il s'agit d'une contre-indication à la réintroduction de la molécule. En pratique, après une discussion collégiale et selon l'intensité de la réaction, on peut proposer : une prémédication avant la chimiothérapie avec des corticoïdes ou des antihistaminiques. Cette prémédication est d'ailleurs parfois recommandée de manière systématique pour certaines chimiothérapies ou anticorps monoclonaux. On pourra aussi proposer un changement de molécule en cas d'alternative validée ou discuter une désensibilisation rapide.

>>> Les anticancéreux pourront provoquer des **toxidermies graves comme pour tout médicament : Lyell, DRESS ou encore PEAG**. Pour le mélanome, il est intéressant de noter que la séquence thérapies ciblées après double immunothérapie serait associée à un risque plus élevé de toxidermies sévères, d'où la recommandation d'un intervalle de 4 semaines entre les deux traitements.

>>> **Des exanthèmes maculopapuleux** peuvent aussi survenir, il faudra évidem-

ment rechercher des signes de gravité et mener une bonne enquête autour de tous les médicaments potentiellement imputables.

>>> **L'érythème toxique à la chimiothérapie** [6] regroupe un ensemble de réactions cutanées induites par des chimiothérapies très différentes mais ayant des points communs : érythème inflammatoire douloureux, à disposition bilatérale, acrale, ou des zones de contact, survenant 2 à 4 semaines après le début du traitement. Il s'agit d'un mécanisme toxique et non immuno-allergique. Il est donc dose-dépendant avec un *pattern* histologique souvent similaire (comportant une nécrose kératinocytaire). Le traitement repose sur l'évaluation de l'intensité des lésions, l'élimination des diagnostics différentiels, l'adaptation des doses de chimiothérapie, l'application d'émollients. On pourra discuter un anti-COX-2 (célécoxib).

>>> **Le syndrome main-pied (SMP)** [6] dont on distingue deux types :

- SMP induit par les chimiothérapies : érythème inflammatoire diffus étendu ± œdémateux avec une desquamation ou une hyperkératose douloureuse ou prurigineuse, laissant place à une hyperpigmentation post-inflammatoire ;
- SMP induit par les thérapies ciblées : localisé, sur les zones de contact, avec une hyperkératose douloureuse.

Le traitement repose sur des dermoco-ticoïdes de forte classe en occlusion, l'application de patch de lidocaïne ou parfois un traitement par célécoxib. Il faudra aussi utiliser des émollients et des crèmes kératolytiques associés à des soins de pédicurie (en dehors des poussées inflammatoires) ou conseiller le port de semelles orthopédiques pour limiter les traumatismes et de gants pour les activités quotidiennes.

>>> **Les modifications pigmentaires** : classiquement, les chimiothérapies induisent une hyperpigmentation et les thérapies ciblées ou immuno-

Congrès – JDP

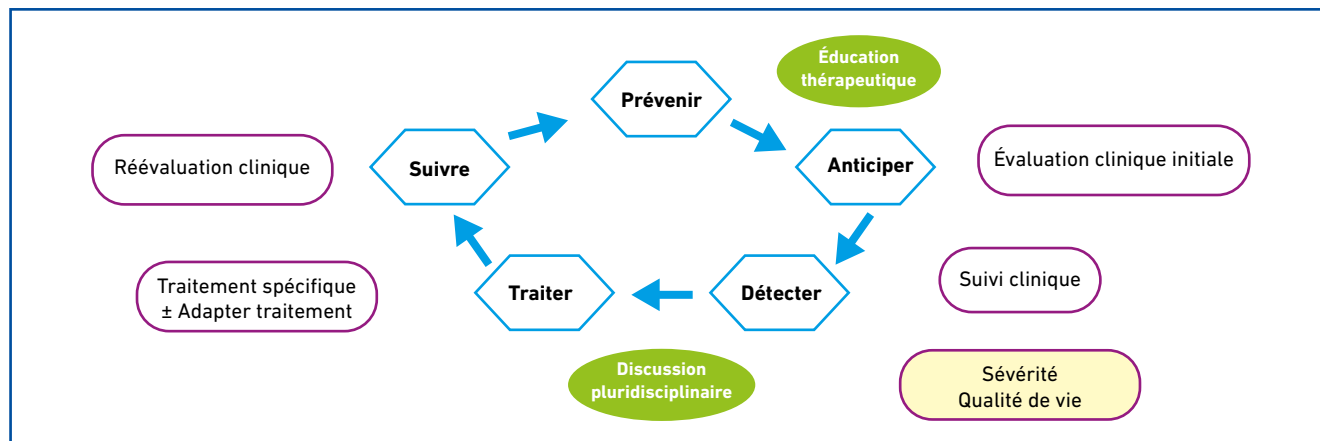


Fig. 1.

thérapies une hypopigmentation [6]. L'hyperpigmentation induite par les chimiothérapies peut être diffuse, circonscrite, séquellaire et certaines sont spécifiques : hyperpigmentation flagellée à la bléomycine [7] ou hyperpigmentation supravéineuse serpigneuse au 5FU. Elle survient plus fréquemment chez les sujets à phototype foncé. L'hypopigmentation induite par les thérapies ciblées va provoquer une dépigmentation progressive des cheveux, des poils et des cils ou sourcils [8]. Il y a, par exemple, une dépigmentation cutanée chez 50 % des patients sous pazopanib et 40 % sous imatinib. Le vitiligo est fréquemment observé sous anti-PD1 ou anti-CTLA4. Il n'y pas de traitement et la photoprotection est recommandée.

>>> Onycholyses : elles surviennent surtout sous chimiothérapie par taxanes. Le traitement préventif peut s'appuyer sur des dispositifs réfrigérés même s'ils sont contraignants à mettre en place. Il faudra aussi éviter des facteurs favorisants (notamment les produits ménagers), proposer de renforcer les ongles avec un vernis à base de silicium ou de vitamine E et privilégier une huile dissolvante. En cas d'écoulement purulent, il faudra recourir aux antibiotiques et aux antiseptiques asséchants (après documentation bactériologique). On discutera avec l'oncologue d'une adaptation posologique et on pourra adresser le patient à un pédi-

cure pour réaliser une onychoplastie si nécessaire.

>>> Paronychies : elles surviennent surtout sous thérapies ciblées mais aussi sous chimiothérapies. Le traitement des paronychies repose sur des dermocorticoïdes forts ± sous occlusion, en association avec des traitements antiseptiques ou une lotion asséchante. Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique. On pourra recommander l'azote liquide ou le nitrate d'argent sur le bourgeon charnu, de même que des soins de pédicurie en dehors des prises de traitement, et insister sur l'importance d'un chaussage adapté.

>>> Toxicités cutanées des immunothérapies : elles concernent 30 % des patients, sont d'intensité légère à modérée et ne contre-indiquent pas la poursuite de l'immunothérapie le plus souvent. Il s'agit essentiellement d'un prurit, d'une xérose, voire d'un exanthème maculopapuleux. Des réactions plus spécifiques sont rapportées : réactions lichénoïdes, psoriasis induit, maladies auto-immunes, sarcoidose... En cas de lésions atypiques, il faudra réaliser une biopsie. La prise en charge est symptomatique basée sur des émollients, des dermocorticoïdes, des antihistaminiques. Selon l'extension cutanée, il faudra arrêter l'immunothérapie après réunion de concertation pluridisciplinaire.

La collaboration entre les équipes médicales et paramédicales et le patient est essentielle comme la prise en charge des symptômes, leur retentissement psychologique et le maintien de la qualité de vie en favorisant l'observance du traitement (fig. 1).

Espace de soins et d'étude de la peau en partenariat avec Bioderma au sein de l'Institut Curie

D'après la communication de Mme Hedi Chabanol (Institut Curie, Paris).

Mme Chabanol a présenté l'espace de soins ouvert en partenariat avec Bioderma au sein de l'Institut Curie, et a proposé un point sur la recherche et l'accompagnement des patients ayant une toxicité cutanée.

Cet espace a une double vocation : améliorer la qualité de vie du patient suivi et traité pour cancer dans l'Institut Curie, et réaliser des études cliniques permettant de comprendre les effets biologiques des traitements oncologiques au niveau de la peau.

Il accueille environ 5 patients par jour, avec comme objectifs :

- améliorer la prise en charge des toxicités cutanées ;
- dépister précocement et limiter l'extension de ces toxicités ;

– agir et interagir avec les équipes médicales et les dermatologues de l’Institut Curie.

Il est donc doté d’outils de mesure clinique cutanée (cutomètre, échographe...) qui vont permettre de réaliser cette activité de recherche clinique pour comprendre et améliorer la prise en charge des toxicités cutanées.

Deux études ont été décrites par l’oratrice :

>>> Étude rétrospective RETRO-SMP :

1 015 patientes porteuses de SMP et traitées pour un cancer du sein métastatique par XELODA ou capécitabine ont été incluses dans cette étude menée entre 2008 et 2017. 27 % des patientes sont âgées de plus de 70 ans et 1 patiente sur 2 avait développé un SMP de grade 1 ou 2 durant son traitement. La toxicité du SMP entraînait une répercussion sur le traitement anticancéreux dans 36 % des cas. Dans ce groupe de patientes, 67 % ont eu une diminution de dose et 33 % une pause du traitement. Le SMP était la première toxicité à l’origine de l’arrêt du XELODA et d’un changement de ligne.

>>> Étude DERMALIC : cette étude prospective vient de démarrer et a pour objectif principal d’étudier les toxicités cutanées induites par les traitements anticancéreux. L’étude doit inclure 300 patients porteurs des cancers suivants : sein, poumon, ORL ou digestif, quels que soient le stade de la maladie et le traitement reçu. Chaque patient sera suivi pendant 8 mois avec des évaluations à M0, M1, M2, M3, M4 et M8. La durée prévue de l’étude est de 24 mois. Elle est réalisée en binôme avec le Dr Amandine Servy. L’objectif principal est d’estimer les toxicités cutanées sévères induites par les traitements anticancéreux à 8 mois des traitements. Les objectifs secondaires sont les suivants :

– caractériser les paramètres de la peau en cas de toxicités cutanées selon leur type et leur grade de sévérité ;

– évaluer les variations des paramètres de la peau pendant la durée de l’étude ;
– évaluer les conséquences des toxicités cutanées sur le schéma thérapeutique du patient ;
– évaluer la qualité de vie des patients à 8 mois ;
– définir des profils de patients susceptibles de développer une toxicité cutanée sévère.

Les modes d’évaluation seront réalisés selon trois moyens :

– clinique en double évaluation pour évaluer le taux d’incidence des toxicités cutanées ;
– avec des outils de mesure des paramètres de la peau : échographe cutané, cornéomètre, cutomètre, pHmètre, tewamètre, colorimètre, plateforme podobarométrique au niveau du visage, du décolleté, des paumes et des plantes ;
– mesure de la qualité de vie effectuée à 8 mois chez tous les patients via le questionnaire SF36.

Dans cette activité de recherche, l’objectif du partenariat avec Bioderma était aussi d’améliorer la prise en charge des toxicités cutanées avec un outil d’aide à la prescription à destination des soignants.

Un outil d’aide à la prescription cosmétologique à destination des personnels soignants a été réalisé. Il comporte des notions essentielles sur la prise en charge et des conseils sur la cosmétologie pour prendre en charge ces toxicités cutanées.

■ Conclusion

Il faut savoir reconnaître les toxicités des traitements anticancéreux mais aussi les prévenir et, selon leur sévérité, le risque de complications et de séquelles, la possibilité de mesures préventives ou thérapeutiques et la situation oncologique (adjuvante ou métastatique), on pourra décider de poursuivre ou d’arrêter le traitement antitumoral. Certaines toxicités transitoires sont considérées

comme acceptables et la poursuite du traitement est recommandée, même en cas de toxicité importante, en renforçant les mesures thérapeutiques. Cependant, en cas de risque de séquelles à long terme, le traitement devra être arrêté. Certaines toxicités nécessitent une prise en charge en urgence dans des services spécialisés : extravasation de la chimiothérapie, réactions cutanées allergiques avec signes respiratoires ou hémodynamiques ou, bien sûr, nécrolyse épidermique toxique.

BIBLIOGRAPHIE

1. PERROT P, RIDEL P, VISÉE E *et al.* Chronic radiodermatitis following coronaroplasty. *Ann Chir Plast Esth*, 2013;58:700-703.
2. ROSEN AC, CASE EC, DUSZA SW *et al.* Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol*, 2013;14:327-333.
3. KOE JH, KANG CI, LEE WJ *et al.* Clinical features and risk factors for development of Bacillus bacteremia among adult patients with cancer: a case-control study. *Support Care Cancer*, 2015;23:377-384.
4. RZEPECKI AK, CHENG H, McLELLAN BN. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:545-555.
5. FREITES-MARTINEZ A, SHAPIRO J, CHAN D *et al.* Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*, 2018;154: 670-675.
6. CURY-MARTINS J, PESSOA MENDES ERIS A, ZUGAIB ABDALLA CM *et al.* Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol*, 2020;95:221-237.
7. LAHLOU A, GALLOUJ S, MERNISSI FZ. Flagellate erythema as a bleomycin: specific adverse effect. *Pan Afr Med J*, 2018;30:263.
8. HUA C, BOUSSEMART L, MATEUS C *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 2016;152:45-51.