

Clinique

Aspects cliniques et prise en charge
des effets secondaires cutanés
des inhibiteurs du récepteur à l'EGF

B. GUILLOT, D. BESSIS

Ces dernières années ont été marquées par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques dites « ciblées », dirigées spécifiquement contre des structures de la cellule tumorale. De nouveaux effets secondaires ont été décrits, parfois très différents des effets iatrogènes classiques des chimiothérapies conventionnelles. Parmi ces nouvelles molécules, les inhibiteurs du récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGF-R) possèdent une toxicité cutanée fréquente, parfois sévère, conduisant à une prise en charge dermatologique régulière.

Les inhibiteurs de l'EGF-R regroupent les anticorps monoclonaux dirigés soit contre la portion extra-cellulaire du récepteur de l'EGF, notamment le cetuximab (Erbixim[®]), soit contre la portion intra-cellulaire du récepteur, en particulier la portion catalytique, comme le gefitinib (Iressa[®]) et l'erlotinib (Tarceva[®]) (fig. 1). De nombreuses autres molécules inhibant le récepteur de l'EGF mais également d'autres protéines à activité tyrosine-kinase comme le récepteur ErbB2/HER2 sont en cours de développement clinique. Le cetuximab est indiqué dans le traitement de seconde intention des cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGF récepteur en monothérapie ou en combinaison avec l'irinotecan. Le gefitinib et l'erlotinib sont utilisés en monothérapie chez les patients atteints de cancers du poumon non à petites cellules métastatiques ou avancés après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie [1]. D'autres indications pour cette famille de molécules font actuellement l'objet de protocoles de recherche clinique notamment dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs de l'EGF-R sont observés en moyenne chez deux tiers des malades. Ils sont essentiellement représentés par des réactions papulopustuleuses « acnéiformes », parfois sévères, dont la prise en charge actuelle n'est pas codifiée. Toutefois, il ne faut pas méconnaître des manifestations cutanées plus rares mais également invalidantes comme les éruptions eczématiformes ou les paronychies. En dehors de leur toxicité cutanée,

les principaux effets secondaires de ces produits sont des réactions d'hypersensibilité (environ 5 p. 100 des cas) qui doivent être prévenues systématiquement par une prémédication à l'aide d'un anti-histaminique anti-H1. Des conjonctivites, une dyspnée, des nausées et une asthénie sont également fréquemment décrites.

Éruptions dites acnéiformes

Les réactions acnéiformes sont observées dans 50 à 80 p. 100 des cas [2, 3]. Leur présentation clinique est très stéréotypée : lésions monomorphes papuleuses ou pustuleuses, folliculaires, parfois confluentes, sans comédons, souvent prurigineuses, localisées préférentiellement sur les zones séborrhéiques centro-faciales (fig. 2) et la face antérieure du thorax (fig. 3). Une atteinte de la nuque, la région rétro-auriculaire, le dos, les épaules et le cuir chevelu est également rapportée. En revanche, l'abdomen et les membres sont rarement touchés et les paumes et les plantes sont constamment respectées. Dans quelques cas, l'aspect clinique de l'éruption peut être trompeur prenant l'aspect d'une dermatite séborrhéique avec un érythème papulo-pustuleux des sillons naso-géniens et de la face antérieure du thorax. Des aspects à type de dermatite péri-orale ou de dermatose neutrophilique de type Sweet peuvent également être observés. Les éruptions observées avec le cetuximab semblent parfois plus sévères, donnant un aspect croûteux et hémorragique, notamment au niveau de la pyramide nasale [3]. Ces lésions surviennent habituellement après la première, voire la deuxième perfusion de la molécule. Elles sont exceptionnellement retardées. Leur évolution est toujours régressive à l'arrêt du traitement. Une amélioration spontanée, même avec la poursuite du traitement peut être observée de manière non exceptionnelle. Le caractère amicrobien des lésions, en particulier des pustules, est attesté par la négativité répétée des prélèvements bactériologiques. Histologiquement, il existe de façon quasi-constante une folliculite neutrophilique sans hyperkératose folliculaire [4].

Le grade de toxicité des éruptions acnéiformes peut être évalué à partir d'une nouvelle échelle de toxicité (NCI-CTC version 3.0), adaptée aux manifestations dermatologiques de ces drogues, éditée récemment par le *National Cancer Institute* aux USA (tableau I) [5].

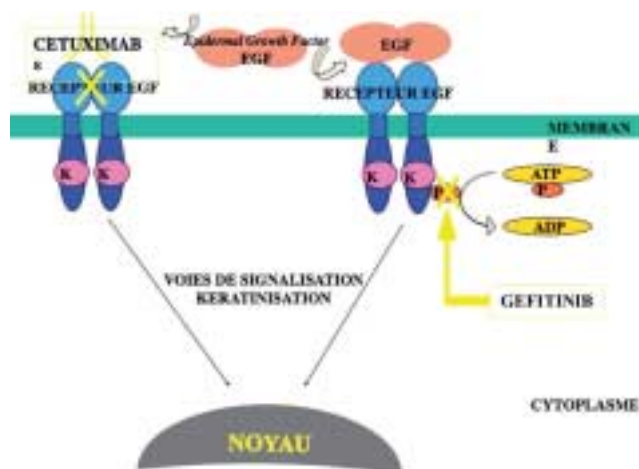


Fig. 1. Mode d'action des inhibiteurs de l'EGF récepteur.

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 du follicule. Il est possible que le blocage de ce récepteur par les molécules utilisées introduise une désorganisation des kératinocytes infundibulaires à l'origine d'une réaction inflammatoire soit par production de chémokines, soit par fuite du sébum dans le derme. Aucune de ces hypothèses n'est actuellement confirmée. Par ailleurs, il semble que l'état de dimérisation du récepteur à l'EGF avec présence prédominante d'homodimères dans la peau favorise l'expression de cet effet secondaire [6]. Dans tous les cas, le terme d'acnéiforme communément utilisé pour caractériser cet effet secondaire est impropre puisqu'il s'agit d'une éruption sans comédons et dont l'histologie est celle d'une folliculite neutrophilique.

Le traitement reste empirique et décevant. La possibilité d'amélioration spontanée rend difficile l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques proposées. Les traitements locaux par érythromycine locale ou par peroxyde de benzoyle, prescrits par analogie avec le traitement d'une d'acné inflammatoire, semblent apporter des effets positifs [3]. La corticothérapie locale est de plus en plus souvent proposée en utilisant un dermocorticoïde de classe II ou III, quotidiennement, 5 jours par semaine pendant 3 à 4 semaines [7]. Il n'existe cependant pas d'étude de fort niveau de preuves permettant de conclure à l'intérêt de cette thérapeutique. Les traitements généraux ont été proposés par analogie à l'acné. L'utilisation de cycline et notamment de doxycycline à la dose quotidienne de 100 mg pendant 4 à 8 semaines peut donner des résultats satisfaisants [8]. L'effet préventif d'un traitement par tétracycline sur la survenue de l'éruption est suggéré dans une observation récente [9]. L'utilisation d'antihistaminiques anti-H1 pour combattre le prurit est souvent utile chez la plupart des patients. Dans une forme très rebelle, certains auteurs ont proposé l'isotrétinoïne [10]. Néanmoins, les effets secondaires potentiels du traitement et notamment le risque d'induction ou d'aggravation d'une sécheresse cutanée sem-



Fig. 2. Éruption acnéiforme : atteinte nasale caractéristique.



Fig. 3. Éruption acnéiforme : atteinte du thorax.

blent peu compatibles avec les autres effets secondaires cutanés des inhibiteurs à l'EGF-R (dermatite eczémateuse, paronychie).

En pratique, une toxicité de grade I justifie uniquement l'application d'émollients. Devant une toxicité grade II, un traitement local par peroxyde de benzoyle ou par érythromycine locale semble justifié. En cas de toxicité grade III, et en attendant le résultat d'études prospectives, l'association de cyclines *per os* à un dermocorticoïde de classe II est nécessaire, même en l'absence de niveau de preuve élevé sur l'intérêt de cette attitude. Malgré la sévérité de l'éruption, il n'y a par

Tableau I. – Grades de toxicité cutanée selon le NCI-CTC version 3.0 d'après [6].

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Xérose	Asymptomatique	Symptomatique sans retentissement sur l'activité quotidienne	Avec retentissement sur l'activité quotidienne	–	–
Ongles	Décoloration, pitting, cannelures	Chute complète ou partielle de l'ongle, douleur du lit de l'ongle	Avec retentissement sur l'activité quotidienne	–	–
Prurit	Léger ou localisé	Intense ou diffus	Avec interférence sur l'activité quotidienne	–	–
Éruption, desquamation	Éruption maculeuse ou papuleuse sans symptômes associés	Associé à un prurit ou d'autres signes. Lésions couvrant moins de 50 p. 100 de la surface corporelle	Sévère, érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse, desquamation > 50 p. 100 surface corporelle	Dermatite exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée	Décès
Éruption acnéiforme	Pas de traitement nécessaire	Traitement nécessaire	Associée à douleur, préjudice esthétique, ulcération ou desquamation	–	Décès

contre habituellement pas d'indication à modifier les doses ou à arrêter le traitement par inhibiteur d'EGF-R.

Éruption eczématiforme diffuse

Elle survient généralement après quelques semaines d'utilisation de produits. Il s'agit de plaques érythémato-squameuses ou vésiculeuses débutant au visage (*fig. 4*) ou sur les membres [2]. Les lésions ont souvent tendance à diffuser et à se chroniciser, sous forme d'un érythème squameux plus ou moins diffus. Le prurit est majeur. Il s'y associe fréquemment une pulpite sèche des doigts et des talons, quelquefois invalidante. Sa fréquence est difficile à apprécier car ce type d'éruption n'est pas toujours individualisé dans les études cliniques. Le traitement repose sur l'application de dermocorticoïdes et



Fig. 4. Dermite eczématiforme diffuse sous inhibiteur d'EGF-R.

la prise d'antihistaminiques. Dans certains cas, l'éruption est strictement photo-distribuée évoquant une photosensibilisation à ce produit. Le traitement est essentiellement préventif reposant sur l'éviction solaire et l'utilisation d'écrans de très haute protection.

Xérose cutanée

La xérose cutanée, au cours des traitements par inhibiteurs de l'EGF récepteur, est très fréquente, signalée dans 10 à 35 p. 100 des cas. Elle touche la peau et les muqueuses. Elle serait plus fréquente chez les sujets âgés, les malades déjà traités par plusieurs lignes de chimiothérapie et chez les malades ayant des antécédents d'atopie [11]. Cette xérose peut être associée ou non aux autres éruptions des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Elle peut être prévenue par l'utilisation d'émollients et de pains de toilette surgras.

Autres signes cutanés

Les ongles peuvent être le siège de paronychies qui sont observées dans 10 à 15 p. 100 des traitements. Il s'agit d'un effet secondaire tardif. Les lésions sont douloureuses. Elles peuvent parfois s'associer à une onycholyse. Des surinfections sont fréquentes, notamment au niveau des pieds. Le traitement par doxycycline semble avoir un effet favorable sur son évolution [12].

De façon ponctuelle ont été décrites une trichomégalie des cils [13], 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 [2].

Des télangiectasies ont été décrites [2], localisées essentiellement sur la face, les oreilles et le tronc. Elles sont volontiers



Fig. 5. Ulcération génitale sous inhibiteur d'EGF-R.

associées à l'éruption acnéiforme. Une hyperpigmentation post-inflammatoire, habituellement photo-aggravée, peut être notée après la résolution de l'éruption acnéiforme. Des lésions muqueuses non spécifiques à type de chéilite, de glossite, voire d'ulcérations aphtoides, buccales, nasales [4, 14] ou génitales (fig. 5) sont également observées, associées ou non à l'éruption acnéiforme.

Effets secondaires cutanés et réponse au traitement

La survenue d'effets secondaires cutanés au cours de traitement par les inhibiteurs du récepteur à l'EGF semble avoir une signification pronostique importante. Dans les études initiales de phase II, il a été montré que les patients qui développaient des lésions cutanées vivaient plus longtemps que ceux qui n'en avaient pas. De plus, des taux de réponses plus élevés et une durée de survie plus longue a été observée en fonction de la sévérité de l'éruption cutanée [1, 15].

Références

- Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-46.
- Segaert S, Van Custem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
- Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, Guillot B. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitor in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004;151:238-41.
- Busam KJ, Capodiec P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3.0. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
- Laux I, Jain A, Singh S, Agus DB. Epidermal growth factor receptor dimerization status determines skin toxicity to HER-kinase targeted therapies. *Br J Cancer* 2006;16:86-92.
- Karam A, Jezequel J, Fleuret C, Greco M, Metges J, Misery L. Intérêt de la corticothérapie locale dans le traitement des éruptions acnéiformes induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:9S118-9.
- Molinari E, De Quatrebarbes J, André T, Aractingi S. Cetuximab induced acne. *Dermatology* 2005;211:330-3.
- Micantonio T, Fagnoli MC, Ricevuto E, Ficarella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005;141:1173-4.
- Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesion associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:849-51.
- Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002;138:129-31.
- Suh KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:191-2.
- Pascual JC, Banuls J, Belinchon I, Blanes M, Massuti B. Trichomegalia following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol* 2004;151:1111-2.
- Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venerol* 2004;84:23-6.
- Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureddu BM, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist* 2005;10:345-56.