

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DE TIZI OUZOU
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

ETUDE DES EFFETS INDÉSIRABLES
DERMATOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT
DES THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES DANS
LE SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DU CHU DE
TIZI-OUZOU

Soutenue publiquement le 15 juillet 2019

Docteur Issam TABLIT

Maitre-Assistant en Dermatologie

Président du jury : Pr. Kamel BOUZID

Directeur de thèse : Pr. Aomar AMMAR-KHODJA

Membres du jury : Pr. Amina SERRADJ

Pr. Cherifa SEDKAOUI

Pr. Samira ZOBIRI

2018 – 2019

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse le Professeur A. Ammar-Khodja, Professeur au service de dermatologie au CHU Mustapha, pour son aide, sa bienveillance, ses précieux conseils et son professionnalisme.

Je le remercie également pour sa disponibilité et son soutien.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury :

Président du jury : Pr. K. BOUZID, Faculté de Médecine d'Alger

Membres du jury : Pr. A. SERRADJ, Faculté de Médecine d'Oran

Pr. Ch. SEDKAOUI, Faculté de Médecine de Tizi-Ouzou

Pr. S. ZOBIRI, Faculté de Médecine d'Alger

Je tiens aussi à remercier tous les collègues du service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou pour leur disponibilité et leur aide :

Pr. Ch. SEDKAOUI, chef du service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou ainsi que ses collaborateurs : Dr. H. AMMOUR, Dr. A. OUIKENE, Dr. R. LALIAM, Dr. F. ADOUANE, Dr K. GRARADJI, Dr. A. AMBER et Dr. M. HIKEM, l'ensemble des résidents et enfin tous le personnel soignant du service d'oncologie de l'Hôpital BALLOUA.

Je remercie également le feu Professeur Rabah FERHAT, ancien chef du service d'oncologie médicale au CHU de Tizi-Ouzou, pour ses encouragements et son soutien.

J'adresse également mes sincères remerciements au Professeur TIBICHE du service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou pour son aide précieuse, sa disponibilité et ses conseils.

Tous mes remerciements et ma reconnaissance :

Au Pr. S. YEBDRI, chef du service d'urologie du CHU de Tizi-Ouzou

Au Pr. K. KHENNOUF, chef d'unité, service de pneumologie du CHU Bab El Oued

Au Pr. H. HAMMADI, service de Dermatologie de l'HCA.

A mes collègues médecins : Pr. A.O BELKACEM, Dr TAKHEROUBT, Dr LOUALICHE, Dr TEKFI, Dr SEKOUANE, Dr ZAIDI ainsi qu'à tous les résidents, infirmiers et secrétaires du service de dermatologie du CHU de Tizi-Ouzou.

A Mme S. FETNANE, infirmière au service de dermatologie pour son aide et son soutien.

A Mlle Katia, secrétaire à la Faculté de Médecine pour son aide.

A mon épouse, pour son affection, son soutien et sa compréhension.

A mes parents et ma sœur pour leur soutien indéfectible, leur amour inconditionnel et leurs encouragements constants.

A mes amis, pour leur soutien.

A mes professeurs et enseignants.

A mon pays, l'Algérie.

Milles excuses à ceux que je n'ai pas cité, il n'en demeure pas moins qu'ils ont tous leur place dans mon cœur.

Table des matières

Liste des abréviations.....	IX
Liste des figures.....	XIV
Liste des tableaux.....	XVII
Liste des photos	XXI
I. Introduction.....	01
II. Thérapies ciblées anticancéreuses	03
1. Classification des thérapies ciblées anticancéreuses	04
1.1. Classification pharmacologique.....	04
1.1.1. Anticorps monoclonaux.....	05
1.1.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase	05
1.2. Classification par cibles	07
III. Toxicités des thérapies ciblées anticancéreuses	09
1. Introduction.....	09
2. Toxicités basées sur le mécanisme.....	09
IV. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses.....	11
1. Inhibiteurs du récepteur de l'EGF.....	11
a. Eruption papulo-pustuleuse (ou rash acnéiforme).....	12
b. Paronychie	12
c. Modifications pilaires	12
d. Prurit.....	13
e. Sécheresse cutanée	13
f. Mucite.....	13
g. Autres effets indésirables.....	13
2. Agents antiangiogéniques.....	13
a. Syndrome mains-pieds.....	14
b. Complications orales	15
c. Anomalies pilaires	15

d.	Atteinte faciale.....	15
e.	Atteinte unguéale.....	15
f.	Rash génital	16
g.	Rashes érythémateux.....	16
h.	Pigmentation cutanée.....	16
i.	Cancers cutanés	16
j.	Autres effets indésirables.....	17
3.	Inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR.....	17
a.	Œdème.....	17
b.	Rash maculo-papuleux.....	18
c.	Troubles pigmentaires	18
d.	Autres effets indésirables.....	18
4.	Inhibiteurs de mTOR	19
a.	Rashes et éruptions papulo-pustuleuses.....	19
b.	Stomatite – ulcérations orales	19
c.	Paronychies – granulomes pyogéniques	20
d.	Xérose et prurit	20
5.	Inhibiteurs de BRAF.....	20
a.	Rash exanthématique	21
b.	Lésions kératosiques.....	21
c.	Photosensibilité.....	21
d.	Autres effets indésirables.....	21
6.	Inhibiteurs de MEK.....	22
a.	Eruption morbiliforme	22
b.	Eruption papulo-pustuleuse	22
c.	Xérose.....	22
d.	Autres	23
7.	Inhibiteurs des Checkpoints immunologiques.....	23
7.1.	Inhibiteurs de CTLA-4.....	23
7.2.	Inhibiteurs de PD-1	24
8.	Inhibiteurs de la voie HEDGEHOG	24

9. Inhibiteurs du protéasome	25
V. Effets indésirables dermatologiques des chimiothérapies	28
VI. Évaluation des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses : CTCAE version 5.0	29
1. CTCAE version 5.0	29
2. Echelle de classement du CTCAE v.5.....	30
3. Imputabilité	31
VII. Répercussions des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses.....	32
VIII. Travail expérimental.....	33
1. Problématique	33
2. Patients et méthodes	35
2.1. Objectifs de l'étude	35
2.2. Schéma de l'étude	35
2.2.1. Définition des paramètres de l'étude.....	35
a. Thérapies ciblées anticancéreuses.....	35
i. Inhibiteurs de l'EGFR	36
ii. Thérapies antiangiogéniques	37
iii. Imatinib	37
b. Effets indésirables dermatologiques	37
2.3. Population de l'étude	39
2.3.1. Critères d'inclusion.....	39
2.3.2. Critères de non inclusion	39
2.3.3. Echantillonnage	39
2.4. Recueil de données.....	39
2.4.1. Fiche d'inclusion	40
2.4.2. Fiche de consultation pré-thérapeutique	40
2.4.3. Fiche de suivi.....	40
2.5. Déroulement de l'étude.....	41
2.5.1. Inclusion des patients.....	41
2.5.2. Consultation dermatologique pré-thérapeutique	41

2.5.3.	Suivi des patients	42
2.6.	Variables de l'étude	43
2.6.1.	Données démographiques et épidémio-cliniques	43
2.6.2.	Données cliniques.....	44
2.6.3.	Données de suivi.....	44
2.7.	Analyse statistique	44
3.	Résultats	45
3.1.	Description épidémiologique de la population d'étude	45
3.1.1.	Unités d'oncologie.....	45
3.1.2.	Sexe	45
3.1.3.	Age	46
3.1.4.	Cancer primitif.....	47
3.1.5.	Antécédents de traitements anticancéreux	48
3.1.6.	Thérapies ciblées	49
3.1.7.	Thérapies ciblées et traitements anticancéreux	50
3.1.8.	Antécédents dermatologiques	52
3.1.9.	Consultation dermatologique pré-thérapeutique	53
3.2.	Description clinique de la population d'étude	55
3.2.1.	Les inhibiteurs de l'EGFR	55
a)	Cétuximab	57
i.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue	57
ii.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe	68
b)	Erlotinib.....	71
i.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue	71
ii.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe	79
c)	Panitumumab	82
i.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue	82
ii.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe	91
d)	Lapatinib.....	94
e)	Géfitinib	98

f)	Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre les inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab, erlotinib et panitumumab)	100
3.2.2.	Les thérapies antiangiogéniques	102
a)	Bévacizumab	104
i.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue	104
ii.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe	110
b)	Sunitinib	113
i.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue	113
ii.	Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe	122
c)	Sorafénib	125
i.	Caractéristiques des patients et des effets indésirables dermatologiques sous sorafénib	125
d)	Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre le sunitinib et le sorafénib	134
3.2.3.	Les inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR	137
3.3.	Données de suivi de la population d'étude	139
3.3.1.	Suivi des patients – durée du traitement.....	139
3.3.2.	Modifications du traitement.....	141
a)	Réduction de posologie.....	141
b)	Arrêt temporaire	142
3.3.3.	Interruption du suivi dermatologique.....	144
4.	Discussion.....	148
4.1.	Données cliniques de la population d'étude et comparaison avec la littérature ..	149
4.1.1.	Les inhibiteurs de l'EGFR	150
a)	Cétuximab	150
b)	Erlotinib.....	164
c)	Panitumumab	174
d)	Lapatinib.....	183
e)	Géfitinib	184
f)	Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre les inhibiteurs de l'EGFR dans notre population d'étude.....	187
4.1.2.	Les thérapies antiangiogéniques	188

a) Bévacizumab	188
b) Sunitinib	192
c) Sorafénib	198
d) Comparaison des effets indésirables dermatologiques communs aux anti-VEGFR....	204
4.1.3. Les inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR	204
4.2. Données de suivi de la population d'étude et comparaison avec la littérature	207
4.2.1. Suivi des patients	207
4.2.2. Durée du traitement	208
4.2.3. Modifications du traitement.....	208
a) Réduction de posologie.....	209
b) Arrêt temporaire	209
4.2.4. Interruption du suivi dermatologique.....	210
4.3. Propositions pour une optimisation de la prise en charge des effets indésirables dermatologiques	212
5. Conclusion.....	215
Références bibliographiques.....	217
Annexes.....	228
Résumés	250

Liste des abréviations et des acronymes

A

Abl : Abelson

Ac : Anticorps

AcM : Anticorps Monoclonal

ADK : Adénocarcinome

AEG : Altération de l'Etat Général

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AKT : protéine kinase impliquée dans une voie de signalisation

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AVQ : Activités de Vie Quotidienne

B

Bcr : Breakpoint cluster region

BRAF : gène ou protéine impliquée dans une voie de signalisation

C

C-KIT : proto-oncogène à activité tyrosine kinase

CAKp : Carcinome Adénoïde Kystique du palais

CAPIRI : protocole de chimiothérapie associant la CAPécitabine + IRInotécan

CAPOX : protocole de chimiothérapie associant la CAPécitabine + OXaliplatine

CB : Carcinome Basocellulaire

CBA : Carcinome Broncho-Alvéolaire

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

CCRm : Cancer Colorectal métastatique

CD : Cluster of Differentiation

CE : Carcinome Epidermoïde

CEC : Carcinome Epidermoïde Cutané

CETC : Carcinome Epidermoïde de la Tête et du Cou

CETUX :Cétuximab

CGS : Cancer des Glandes Salivaires

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CO : Cancer de l'œsophage

CR : Cancer du Rein

CRm : Cancer du Rein métastatique

CS : Cancer du Sein

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4

D

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFSP : DermatoFibroSarcome Protuberans

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

E

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EGFRI : Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors

EI : Effet indésirable

EID : Effets Indésirables Dermatologiques

EMN : Eruption Mélanocytaire Nævique

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinases (famille des MAP kinases)

F

5-FU : 5-FluoroUracile

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

Flt3 : Fms-like tyrosine kinase 3 ; gène ou récepteur tyrosine kinase impliqué dans les LAM

FOLFIRI : protocole de chimiothérapie associant le 5-Fluorouracile + Irinotécan

FOLFOX : protocole de chimiothérapie associant le 5-Fluorouracile + Oxaliplatine

G

GIST : Gastro-Intestinal Stromal Tumors

H

H/F : Homme/Femme

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

HFSR : Hand Foot Skin Reaction

HRAS : gène ou protéine appartenant à la famille RAS

I

IRI : Irinotécan

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

K

KA : Kératose Actinique

L

LAL : Leucémie Aiguë Lymphocytaire

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LV5FU2 : Protocole de chimiothérapie associant l'acide folinique + 5 Fluorouracile

M

mab : monoclonal anti body

MAP : Mitogen Activated Proteins

MAPK : Mitogen Activated Proteins Kinase

MEK : Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase ; voie de signalisation

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin ; voie de signalisation

N

Nb : Nombre

NCI : National Cancer Institute

ND : Non Disponible

NFκB : Nuclear Factor kappa B

P

PD-1 : Programmed cell Death protein 1

PD-L1 : Programmed cell Death protein 1 Ligand

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor

Ph : Philadelphia

Pi3K : Phosphatidylinositol-3-Kinase ; voie de signalisation

PlGF : Placental Growth Factor

PP : Palmo-Plantaire

PRIDE : Papulopustular rash, paronychia, Regulatory changes in hair, Itching, and Dryness caused by EGFRIs

PTCH1 : Patched Homologue 1

pNET : pancreas Neuro-Endocrine Tumor

Q

QdV : Qualité de Vie

R

RAF : gène ou protéine impliquée dans la voie des MAP kinases

RAS : gène ou protéine impliquée dans la voie des MAP kinases

RET : REarranged during Transfection ; proto-oncogène à activité tyrosine kinase

RR : Risque Relatif

RT : Radiothérapie

S

SC : Surface Corporelle

SMO : protéine transmembranaire impliquée dans la voie de signalisation HEDGEHOG

SMP : Syndrome Main-Pieds

SOC : System Organ Class

T

TCAC : Thérapies Ciblées Anti-Cancéreuses

TEL-PDGFRb : protéine de fusion impliquée dans la leucémie myélomonocytaire chronique

TGF : Transforming Growth Factor ; cytokine

TGFBR1 : Transforming Growth Factor Beta Receptor1

TIE2 : récepteur des cellules endothéliales impliqué dans le contrôle de l'angiogenèse

TK : Tyrosine kinase

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor(s)

TNEGI : Tumeur Neuro-Endocrine Gastro-Intestinale

TNEP : Tumeur Neuro-Endocrine du Pancréas

TNEPul : Tumeur Neuro-Endocrine Pulmonaire

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP53 : gène dont la mutation est impliquée dans la carcinogenèse

U

UV : Ultra-Violet

UVA : Ultra-Violet A

V

V600E : mutation qui correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF

VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor

VEGFR : Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

X

XELOX : protocole de chimiothérapie associant XELoda + OXaliplatine

Liste des Figures

Figure 1 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées anticancéreuses	6
Figure 2 : Les différents types d'anticorps monoclonaux de synthèse	6
Figure 3 : Propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse et cibles d'action des principales classes de thérapies ciblées.....	7
Figure 4 : Répartition de la population d'étude selon le sexe	45
Figure 5 : Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge et le sexe.....	46
Figure 6 : Antécédents de traitements anticancéreux.....	48
Figure 7 : Résultats de la consultation dermatologique pré-thérapeutique (J0).....	53
Figure 8 : Répartition des inhibiteurs de l'EGFR parmi la population d'étude	55
Figure 9 : Incidences des effets indésirables cutanés du cétuximab selon leurs grades de sévérité	61
Figure 10 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du cétuximab.....	61
Figure 11 : Incidences des effets indésirables muqueux du cétuximab selon leurs grades de sévérité	64
Figure 12 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du cétuximab.....	64
Figure 13 : Incidences des effets indésirables des phanères du cétuximab selon leurs grades de sévérité.....	67
Figure 14 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du cétuximab.....	67
Figure 15 : Incidences des effets indésirables cutanés de l'erlotinib selon leurs grades de sévérité	74
Figure 16 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés de l'erlotinib.....	74
Figure 17 : Incidences des effets indésirables muqueux de l'erlotinib selon leurs grades de sévérité	75
Figure 18 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux de l'erlotinib.....	76
Figure 19 : Incidences des effets indésirables des phanères de l'erlotinib selon leurs grades de sévérité	77
Figure 20 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères de l'erlotinib.....	77
Figure 21 : Incidences des effets indésirables cutanés du panitumumab selon leurs grades de sévérité	85
Figure 22 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du panitumumab	85

Figure 23 : Incidences des effets indésirables muqueux du panitumumab selon leurs grades de sévérité.....	87
Figure 24 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du panitumumab.....	87
Figure 25 : Incidences des effets indésirables des phanères du panitumumab selon leurs grades de sévérité	89
Figure 26 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du panitumumab	89
Figure 27 : Répartition des thérapies antiangiogéniques parmi la population d'étude	102
Figure 28 : Incidences des effets indésirables cutanés du bévacizumab selon leurs grades de sévérité	106
Figure 29 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du bévacizumab	106
Figure 30 : Incidences des effets indésirables muqueux du bévacizumab selon leurs grades de sévérité	107
Figure 31 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du bévacizumab	108
Figure 32 : Incidence des effets indésirables des phanères du bévacizumab et de leurs grades de sévérité.....	108
Figure 33 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du bévacizumab.	109
Figure 34 : Incidences des effets indésirables cutanés du sunitinib selon leurs grades de sévérité	116
Figure 35 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du sunitinib	117
Figure 36 : Incidences des effets indésirables muqueux du sunitinib selon leurs grades de sévérité	119
Figure 37 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du sunitinib.....	119
Figure 38 : Incidences des effets indésirables des phanères du sunitinib selon leurs grades de sévérité	121
Figure 39 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du sunitinib	121
Figure 40 : Incidences des effets indésirables cutanés du sorafénib selon leurs grades de sévérité	129
Figure 41 : Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du sorafénib.....	129
Figure 42 : Incidences des effets indésirables muqueux du sorafénib selon leurs grades de sévérité	131
Figure 43 : Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du sorafénib.....	131

Figure 44 : Incidences des effets indésirables des phanères du sorafénib selon leurs grades de sévérité	133
Figure 45 : Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du sorafénib	133
Figure 46 : Causes des réductions de posologie et leurs fréquences.....	141
Figure 47 : Causes des réductions de posologie selon les thérapies ciblées s.....	141
Figure 48 : Causes des arrêts temporaires et leurs fréquences.....	142
Figure 49 : Causes des arrêts temporaires selon les thérapies ciblées	143
Figure 50 : Causes d'interruptions du suivi dermatologique et leurs fréquences parmi la population d'étude.....	144

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des thérapies ciblées anticancéreuses et leurs indications	8
Tableau 2 : Principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses.....	26-27
Tableau 3 : Caractéristiques générales du classement CTCAE	30
Tableau 4 : Catégories d'imputabilité au médicament.....	31
Tableau 5 : Répartition de la population d'étude selon l'unité d'oncologie.....	45
Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon le cancer primitif	47
Tableau 7 : Caractéristiques des patients selon la thérapie ciblée	49
Tableau 8 : Traitements anticancéreux associés aux thérapies ciblées.....	50
Tableau 9 : Protocoles de chimiothérapies associés aux thérapies ciblées.....	51
Tableau 10 : Antécédents dermatologiques de la population d'étude.	52
Tableau 11 : Liste exhaustive des pathologies dermatologiques lors de la consultation préthérapeutique.....	54
Tableau 12 : Répartition des inhibiteurs de l'EGFR selon le cancer primitif dans la population d'étude	56
Tableau 13 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au cétuximab.....	57
Tableau 14 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au cétuximab	58
Tableau 15 : Répartition des effets indésirables cutanés du cétuximab selon l'âge et le sexe	68
Tableau 16 : Répartition des effets indésirables muqueux du cétuximab selon l'âge et le sexe	69
Tableau 17 : Répartition des effets indésirables phanériens du cétuximab selon l'âge et le sexe	70
Tableau 18 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés à l'erlotinib	71
Tableau 19 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés à l'erlotinib...	72
Tableau 20 : Répartition des effets indésirables cutanés de l'erlotinib selon l'âge et le sexe	80
Tableau 21 : Répartition des effets indésirables muqueux de l'erlotinib selon l'âge et le sexe.	81
Tableau 22 : Répartition des effets indésirables phanériens de l'erlotinib selon l'âge et le sexe.	82
Tableau 23 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au panitumumab	82

Tableau 24 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au panitumumab	83
Tableau 25 : Répartition des effets indésirables cutanés du panitumumab selon l'âge et le sexe	92
Tableau 26 : Répartition des effets indésirables muqueux du panitumumab selon l'âge et le sexe	93
Tableau 27 : Répartition des effets indésirables phanériens du panitumumab selon l'âge et le sexe	94
Tableau 28 : Caractéristiques des effets indésirables dermatologiques des patientes sous lapatinib	96
Tableau 29 : Caractéristiques des effets indésirables dermatologiques sous géfitinib	98
Tableau 30 : Comparaison des effets indésirables des anti-EGFR (fréquences et sévérité)	100
Tableau 31 : Comparaison des effets secondaires des anti-EGFR selon les délais de survenue	101
Tableau 32 : Répartition des antiangiogéniques selon le cancer primitif dans la population d'étude	103
Tableau 33 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au bévacizumab	104
Tableau 34 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au bévacizumab	105
Tableau 35 : Répartition des effets indésirables cutanés du bévacizumab selon l'âge et le sexe	111
Tableau 36 : Répartition des effets indésirables muqueux du bévacizumab selon l'âge et le sexe	112
Tableau 37 : Répartition des effets indésirables phanériens du bévacizumab selon l'âge et le sexe	112
Tableau 38 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au sunitinib	113
Tableau 39 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au sunitinib	114
Tableau 40 : Répartition des effets indésirables cutanés du sunitinib selon l'âge et le sexe	123
Tableau 41 : Répartition des effets indésirables muqueux du sunitinib selon l'âge et le sexe	124
Tableau 42 : Répartition des effets indésirables phanériens du sunitinib selon l'âge et le sexe	125
Tableau 43 : Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au sorafénib	125
Tableau 44 : Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au sorafénib	126
Tableau 45 : Répartition des effets indésirables cutanés du sorafénib selon l'âge et le sexe	130

Tableau 46 : Répartition des effets indésirables muqueux du sorafénib selon l'âge et le sexe	132
Tableau 47 : Répartition des effets indésirables phanériens du sorafénib selon l'âge et le sexe	134
Tableau 48 : Comparaison des effets indésirables des anti-VEGFR selon leurs natures, leurs fréquences et leur sévérité.....	135
Tableau 49 : Comparaison des effets indésirables des anti-VEGFR selon leurs délais de survenue	136
Tableau 50 : Caractéristiques des effets indésirables de l'imatinib dans la population d'étude	138
Tableau 51 : Répartition des thérapies ciblées selon la durée de traitement et les données du suivi dermatologique dans la population d'étude	140
Tableau 52 : Causes d'interruption du suivi dermatologique selon les molécules dans la population d'étude	147
Tableau 53 : Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous cétuximab entre les différents essais cliniques et notre étude.....	160
Tableau 54 : Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude	161
Tableau 55 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude	161
Tableau 56 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude.....	162
Tableau 57 : Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude	163
Tableau 58 : Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude	170
Tableau 59 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude	171
Tableau 60 : Comparaison des incidences et délais de survenue du prurit sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.....	171
Tableau 61 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.....	172
Tableau 62 : Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude	173
Tableau 63 : Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.....	180

Tableau 64 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.....	181
Tableau 65 : Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.....	181
Tableau 66 : Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.....	182
Tableau 67 : Incidences des effets indésirables dermatologiques du géfitinib dans les études cliniques	186
Tableau 68 : Comparaison de l'incidence des effets indésirables du sunitinib entre notre étude et la littérature.....	198
Tableau 69 : Comparaison des incidences et délais de survenue du syndrome mains-pieds sous sorafénib entre les différentes études cliniques et notre étude.....	200

Liste des Photos

Cétuximab

Photo 1 : Rash acnéiforme de grade 2	60
Photo 2 : Xérose cutanée de grade 3	60
Photo 3 : Fissures pulpaire.....	60
Photo 4 : Télangiectasies du visage.....	60
Photo 5 : Hyperpigmentation	60
Photo 6 : Erythème facial	60
Photos 7 - 8 : Mucite de grade 2 : lésions aphtoïdes	63
Photo 9 : Mucite de grade 2 : érythème muqueux.....	63
Photo 10 : Mucite de grade 3 : ulcérations (langue et lèvre)	63
Photos 11 - 12 : Mucite de grade 3 : érosions buccales.....	63
Photo 13 : Paronychie de grade 3	66
Photo 14 : Onycholyse distale débutante avec décoloration de l'ongle	66
Photo 15 : Hypertrichose faciale	66
Photo 16 : Hypertrichose des sourcils	66
Photo 17 : Trichomégalie ciliaire	66

Erlotinib

Photo 18 : Rash acnéiforme de grade 3 respectant le haut du dos, zone ayant subie une radiothérapie antérieure.....	78
Photo 19 : Lésions eczématiformes des mains.....	78
Photo 20 : Paronychie de grade 2 avec lésions granulome pyogénique-like	78
Photo 21 : Anomalies de texture des cheveux : cheveux secs, frisés et difficiles à coiffer	78

Panitumumab

Photos 22 - 22 bis : Rash acnéiforme de grade 4 avec lésions surinfectées diffuses.....	90
Photo 23 : Lésion granulome pyogénique-like du gros orteil	90
Photo 24 : Onycholyse des pieds.....	90

Photo 25 : Trichomégalie ciliaire avec blépharite.....	90
Photo 26 : Ulcération de la muqueuse nasale avec épistaxis.....	90

Lapatinib

Photos 27 - 27 bis : Onycholyse des doigts et des orteils	97
Photos 28 - 28 bis : Syndrome mains-pieds secondaire à l'association Lapatinib – Capécitabine.....	97
Photos 29 - 29 bis : Paronychies de grade 3 des orteils et des doigts	97

Géfitinib

Photo 30 : Rash acnéiforme de grade 2 (visage et tronc).....	99
Photo 31 : Hypertrichose des membres (touchant également la région supra labiale).....	99
Photo 32 : Paronychie de grade 2 du gros orteil.....	99
Photo 33 : Trichomégalie ciliaire	99

Bévacizumab

Photo 34 : Rash acnéiforme de grade 1	109
Photo 35 : Glossite migratrice bénigne ou langue géographique.....	109
Photo 36 - 36 bis : Hémorragies sous-unguéales en flammèche.....	110

Sunitinib

Photos 37 - 38 : Syndrome mains – pieds (forme hyperkératosique).....	115
Photo 39 : Coloration jaune du tégument (caractéristique au sunitinib)	116
Photo 40 : Rash génital (lésions érythémato-squameuses du scrotum).....	116
Photo 41 : Dépigmentation vitiligoïde du front.....	116
Photos 42 - 42 bis : Mucite de grade 2 : chéilite érosive avec un érythème muqueux	118
Photo 43 : Mucite de grade 1 : lésion aphthoïde de la muqueuse jugale.....	118
Photo 44 : Coloration jaune de la muqueuse buccale (palais).....	118
Photos 45 - 45 bis : Dépigmentation pilaire (moustache et sourcils).....	120

Photo 46 : Dépigmentation des cheveux et alopecie	120
Photo 47 : Hémorragies sous-unguéales	120

Sorafénib

Photo 48 : Xérose cutanée de grade 2	128
Photo 49 : Erythème facial (épargnant la région péri orbitaire).....	128
Photo 50 - 50 bis : Naevi éruptifs.....	128
Photo 51 : Hyperkératose des mamelons.....	128

Imatinib

Photo 52 : Œdème péri orbitaire bilatéral.....	138
Photo 53 : Rash cutané (lichénoïde).....	138
Photo 54 - 54 bis : Nævi éruptifs chez la même patiente (après environ 12 mois de traitement par imatinib.....	138

ÉTUDE DES EFFETS INDÉSIRABLES
DERMATOLOGIQUES DES THÉRAPIES
CIBLÉES ANTICANCÉREUSES

ÉTAT DES CONNAISSANCES

&

TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

I. Introduction

Les progrès considérables réalisés dans la connaissance des mécanismes de l'oncogenèse ont permis le développement ces dernières années de nouveaux traitements anticancéreux appelés thérapies ciblées [1]. Celles-ci ont révolutionné le traitement du cancer tout en permettant de prolonger la survie des patients cancéreux.

Les thérapies ciblées sont utilisées actuellement en routine dans le traitement adjuvant, néo adjuvant ou palliatif de nombreux cancers, notamment du sein, du tube digestif ou du poumon [2]. Elles représentent un formidable espoir pour le patient comme pour l'oncologue.

Ces thérapies ciblées anticancéreuses présentent un mécanisme d'action bien différent de la chimiothérapie, avec une action inhibitrice beaucoup plus spécifique sur une ou plusieurs voies de signalisation ou récepteurs moléculaires fortement impliqués dans l'oncogenèse, notamment dans la croissance et/ou la survie de la cellule tumorale ou de son environnement, par exemple vasculaire [3].

D'un point de vue pharmacologique, il existe deux grands groupes : le premier est représenté par les anticorps monoclonaux (suffixe – mab ; exp : cétuximab, trastuzumab, rituximab) reconnaissant la partie extracellulaire des récepteurs tyrosine kinase ; l'autre groupe est celui des petites molécules orales inhibitrices de tyrosine ou sérine-thréonine kinases présentant une activité mono- ou multi cibles intracellulaire (suffixe le plus souvent en – nib ; exp : imatinib, sunitinib, erlotinib) [1].

Bien que ces thérapies ciblées anticancéreuses aient conduit à des résultats remarquables liés à l'amélioration de leurs profils de toxicité et à leurs effets sur la survie [4], elles ont apporté avec elles une série de défis, notamment de nouvelles toxicités, en particulier dermatologiques. En effet, La majorité des récepteurs et voies de signalisation inhibés par ces nouveaux traitements sont aussi physiologiquement exprimés dans la peau et ses annexes et y jouent un rôle fondamental dans le contrôle de l'homéostasie cutanée [1], ce qui explique la toxicité cutanée observée, souvent au premier plan et qui concerne la majorité des patients traités.

Cette toxicité cutanée est maintenant bien caractérisée, tant dans sa prévalence que dans ses manifestations cliniques très variables et même parfois spécifiques, en fonction des familles thérapeutiques [1].

Dans le passé, l'alopecie était considérée comme l'effet indésirable dermatologique le plus important, lié au traitement par chimiothérapie. Actuellement, la grande incidence et la sévérité des effets indésirables dermatologiques (EID) de ces thérapies, comme le syndrome mains-pieds (syndrome érythrodysesthésique palmo-plantaire), le rash papulo-pustuleux (acnéiforme), et les kératoacanthomes/carcinomes épidermoïdes, constituent une source d'inquiétude croissante aussi bien chez les médecins que chez les patients traités pour un cancer [5].

Le spectre des EID à partir des traitements anticancéreux a un profond impact sur le bien-être physique, émotionnel, financier et psycho-social des patients [5]. En effet, ces EID peuvent non seulement être invalidants, ou altérer de manière significative la qualité de vie des patients, mais peuvent également, dans certains cas, compromettre la poursuite des traitements anticancéreux et menacer la survie des patients. Il faut souligner que ces traitements sont administrés de façon prolongée, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une résistance [2]. Ainsi, l'apparition d'une toxicité sévère (grade 3 ou 4), précoce lors des premières semaines peut faire modifier les doses et le déroulement de la suite du protocole [2] faisant peser une menace sur l'efficacité « espérée » ou attendue de ces thérapeutiques. Par conséquent, la minimisation ou l'évitement de ces effets secondaires est essentiel pour maintenir la qualité de vie (QdV) et une thérapie anticancéreuse cohérente qui permettra d'optimiser les résultats cliniques [4].

Au final, la reconnaissance des EID et surtout leur gestion pluridisciplinaire sont indispensables dans la prise en charge globale du patient. Celles-ci permettraient de diminuer le retentissement des effets cutanés sur la qualité de vie des patients et de maintenir le traitement le plus efficace le plus longtemps possible ce qui impacterait positivement la survie du patient.

C'est pourquoi, il est nécessaire que les médecins impliqués dans la prise en charge des malades cancéreux aient à leur disposition des données actualisées et factuelles concernant l'incidence, le diagnostic et la prise en charge des effets secondaires de ces thérapeutiques. Les dermatologues devraient ainsi être mieux armés pour intégrer ces nouvelles thérapies du cancer, porteuses d'espoir pour les malades, mais dont le maniement pour les médecins est associé à de nouvelles exigences.

II. Thérapies ciblées anticancéreuses

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. [6]

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité, représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement s'essoufflaient. Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée autorisée, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. [6]

Presque deux décennies plus tard, une quarantaine de thérapies ciblées sont désormais autorisées dans le traitement des cancers. Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées. La recherche s'est en effet accélérée pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogenèse. [6]

L'essor important des thérapies ciblées reflète l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers. Environ 20 mécanismes distincts sont bloqués par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées. [6]

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'on appelle la « médecine de précision ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en cancérologie, passant d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée » et qui pourrait demain devenir une cancérologie « personnalisée ». [6]

Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent alors de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire (médecine stratifiée). Certains cancers sont désormais fragmentés en plusieurs entités définies par la présence ou non d'une altération moléculaire donnée. On parle désormais de cancers du

sein surexprimant HER2, de cancer du poumon non à petites cellules mutés EGFR ou mutés ALK ainsi que de mélanomes mutés BRAF. Plus de la moitié des thérapies ciblées disposent d'un biomarqueur associé conditionnant leur prescription dans une partie ou dans la totalité de leurs indications autorisées. L'accès à ces tests est indispensable pour permettre aux patients un accès à ces traitements. [6]

Enfin, le suivi des patients doit tenir compte d'une administration au long cours jusqu'à progression, d'une administration le plus souvent par voie orale au domicile du patient et de la spécificité des effets indésirables de chaque médicament liés à ses actions pharmacologiques. D'autres professionnels de santé que les oncologues sont désormais impliqués dans ce suivi, notamment les professionnels de premier recours mais aussi des spécialistes d'organes tels que les cardiologues, les dermatologues ou les ophtalmologistes, nécessitant de fait leur formation, la mise à disposition d'une information appropriée et la mise en place d'une coordination efficiente entre tous ces acteurs. [6]

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et l'augmentation des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique, mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques (voire autres que génomiques) qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui est spécifiquement adapté (médecine personnalisée). [6]

II. 1. Classification des thérapies ciblées anticancéreuses

De nombreuses molécules, ayant des cibles et des mécanismes pharmacologiques variés, ont été développées grâce aux progrès dans la compréhension des mécanismes de la carcinogenèse. (Tableau. 1)

II. 1. 1. Classification pharmacologique

Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent essentiellement à deux grandes classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux (AcM) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). (Figure 1)

II. 1. 1. 1. Anticorps monoclonaux :

Leur nom se termine par le suffixe « -mab ». Ce sont des macromolécules administrables uniquement par voie parentérale. Plusieurs générations existent (**Figure 2**).

Les Anticorps monoclonaux sont spécifiques de leur cible. **Ils agissent sur des cibles de localisation extracellulaire : récepteurs membranaires ou molécules du milieu extracellulaire.** Ils peuvent être dirigés :

- **contre le ligand circulant**, empêchant ainsi sa fixation au récepteur (ex : **Bévacizumab**, Ac anti-VEGF). Une autre classe pharmacologique, agissant aussi sur le ligand circulant, peut s'en rapprocher : les protéines de fusion comme le « VEGF trap » alliant un fragment du récepteur au VEGF à un fragment Fc (ex : **Aflibercept**) ;
- **contre la partie externe d'un récepteur transmembranaire** (ex : **Trastuzumab**, Ac anti-HER2). [7]

II. 1. 1. 2. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Leur nom se termine par le suffixe « -nib ». Ce sont de petites molécules administrées par voie orale, capables de diffuser en intra-cytoplasmique.

Elles inhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur.

Contrairement aux Ac monoclonaux, la majorité des ITK ne sont pas spécifiques d'une unique cible mais comportent un spectre d'inhibition plus ou moins large. Par exemple, le **Sunitinib** inhibe l'activité TK des récepteurs VEGFR-2, PDGFR- β et c-Kit, alors que l'**Erlotinib** et le **Géfitinib** sont des ITK spécifiques d'une cible unique : la TK du récepteur de l'EGF. [7]

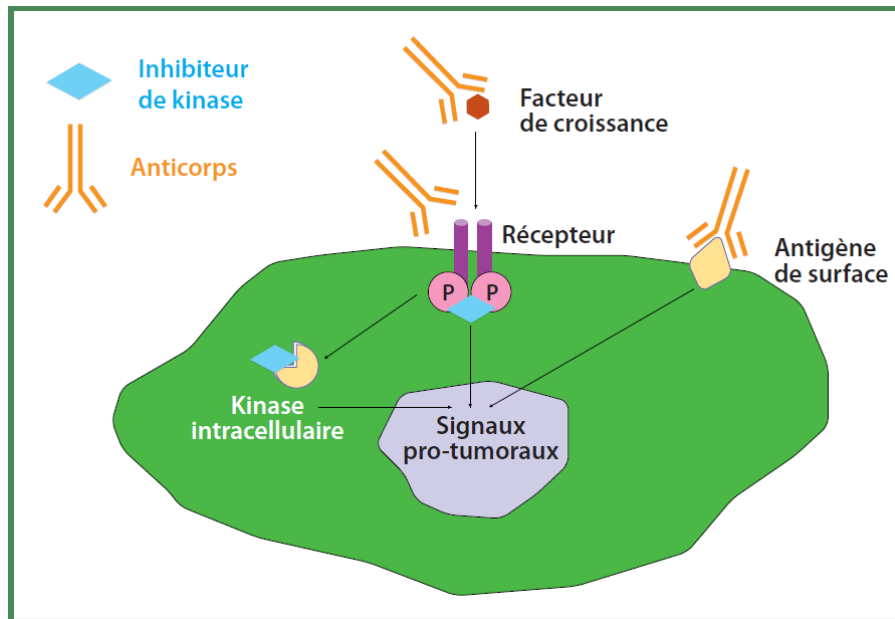


Figure 1. Mécanismes d'action des thérapies ciblées anticancéreuses. [8]

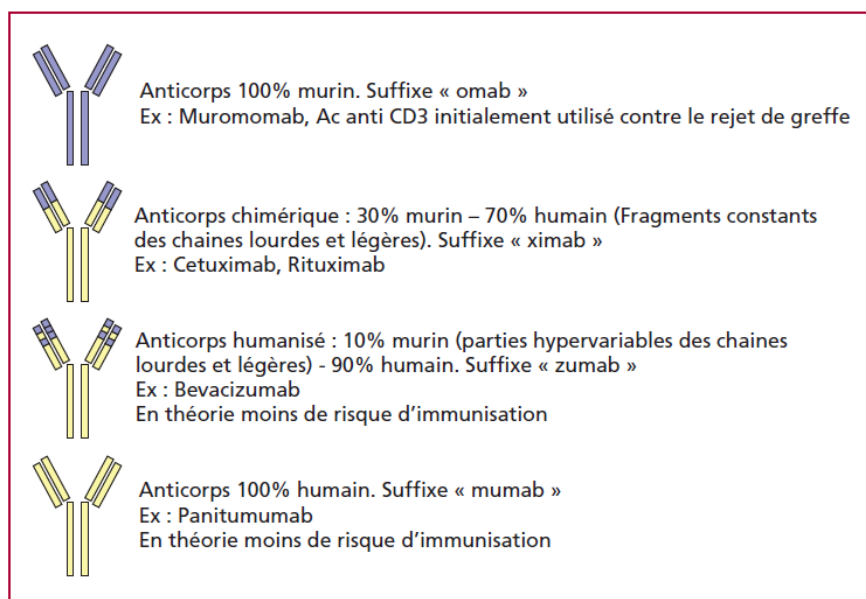


Figure 2. Les différents types d'anticorps monoclonaux de synthèse. [7]

II. 1. 2. Classification par cibles

Les thérapies ciblées peuvent être classées selon la propriété tumorale qu'elles ciblent (**Figure 3**), et, au sein de chaque classe, selon le mécanisme d'action utilisé (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase). [9]

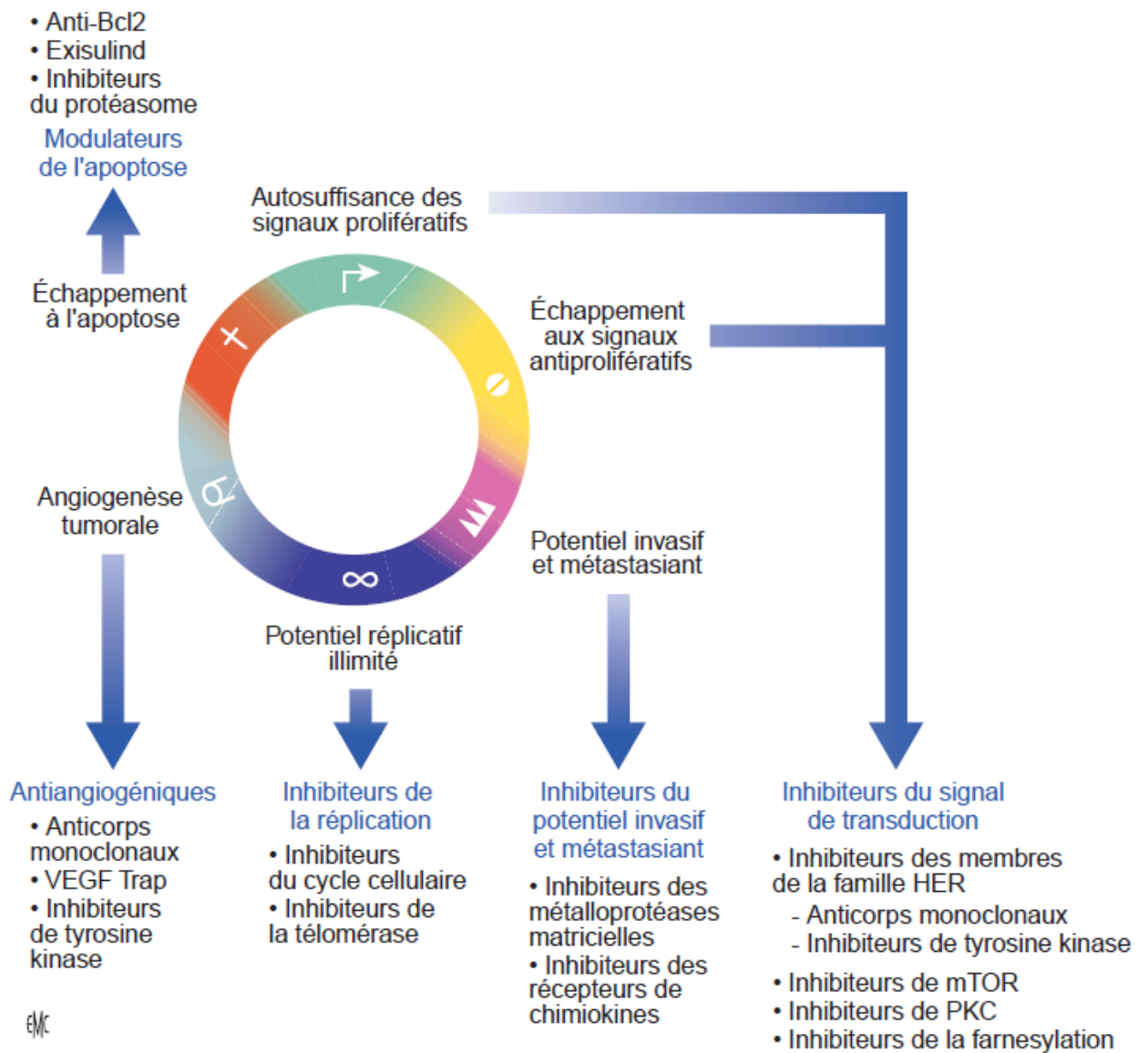


Figure 3. Propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse et cibles d'action des principales classes de thérapies ciblées. [9]

Tableau. 1 : Classification des thérapies ciblées anticancéreuses et leurs indications

Familles	Molécules	Nom commercial	Classe pharmacologique	Cibles	Indications
Inhibiteurs de l'EGFR	Cétuximab	ERBITUX®	AcM	EGFR	CCR, CETC
	Panitumumab	VECTIBIX®	AcM	EGFR	CCR
	Erlotinib	TARCEVA®	PMI	EGFR	CBNPC, Pancréas
	Géfitinib	IRESSA®	PMI	EGFR	CBNPC
	Lapatinib	TYVERB®	PMI	EGFR + HER2	Sein
Agents antiangiogéniques	Sunitinib	SUTENT®	PMI	VEGFR-1,-2,-3, KIT,PDGFR- α , - β , Flt3	CR, TNEP, GIST
	Sorafénib	NEXAVAR®	PMI	VEGFR-2,-3, KIT,PDGFR- α , - β , Flt3, RAF	CR, CHC
	Pazopanib	VOTRIENT®	PMI	VEGFR-1-3, PDGFR- α , - β , KIT	CR
	Régorafénib	STIVARGA®	PMI	VEGFR-1,-2,-3, PDGFR- β , KIT, Tie-2, FGFR1, RET et B-RAF	CCR
	Bévacizumab	AVASTIN®	AcM	VEGF	CCR, CBNPC, Sein, CR, Glioblastome
Inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit & PDGFR	Imatinib	GLIVEC®	PMI	Bcr-Abl, c-Kit (CD117) et PDGFR β	LMC Ph+, LAL Ph+, SHE, GIST, DFS
	Dasatinib	SPRYCEL®	PMI		LMC Ph+
	Nilotinib	TASIGNA®	PMI		LMC Ph+, LAL Ph+
Inhibiteurs de mTOR	Évérolimus	AFINITOR®	PMI	mTOR	CR, CS, TNEP/TNEGI / TNEPul
	Temsirolimus	TORISEL®	PMI		CR
Inhibiteurs de BRAF	Vémurafénib	ZELBORAF®	PMI	BRAF V600E (muté)	Mm BRAF V600
	Dabrafénib	TAFINLAR®	PMI		Mm et CBNPC BRAF V600
Inhibiteurs de MEK	Tramétinib	MEKINIST®	PMI	MEK 1 et MEK 2	Mm et CBNPC BRAF V600
	Cobimétinib	COTELLIC®	PMI		Mm BRAF V600
Inhibiteurs de Checkpoints immunologiques	Ipilimumab	YERVOY®	AcM	CTLA-4	Mm
	Nivolumab	OPDIVO®	AcM	PD-1	Mm, CR, CETC, CBNPC, CU, HK
	Pembrolizumab	KEYTRUDA®	AcM	PD-1	Mm, CBNPC, CU, HK
Inhibiteurs de la voie Hedgehog	Vismodegib	ERIVEDGE®	PMI	SMO	CBm
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib	VELCADE®	IP	Protéasome	MM, LNH, LCM

AcM : anticorps monoclonal ; **PM** : petite molécule inhibitrice ; **CCR** : cancer colorectal, **CETC** : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; **CBNPC** : carcinome bronchique non à petites cellules ; **TNEP** : tumeur neuroendocrine du pancréas, **GIST** : tumeur stromale gastro-intestinale ; **CR** : cancer rénal, **CHC** : carcinome hépatocellulaire, **LMC** : leucémie myéloïde chronique, **Ph+** : Philadelphia ; **SHE** : syndrome hyperéosinophilique ; **DFS** : dermatofibrosarcome ; **LAL** : leucémie aiguë lymphoblastique ; **TNEGI** : tumeur neuroendocrine gastro-intestinale ; **TNEPul** : tumeur neuroendocrine pulmonaire ; **Mm** : mélanome métastatique ; **CU** : cancer urothélial ; **HK** : maladie de Hodgkin ; **CBm** : carcinome basocellulaire métastatique ; **MM** : myélome multiple ; **LNH** : lymphome non hodgkinien ; **LCM** : lymphome à cellules du manteau ; **IP** : inhibiteur du protéasome.

III. Toxicités des thérapies ciblées anticancéreuses

III. 1. Introduction

Les progrès de la génomique et de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des protéines aberrantes dans les cellules cancéreuses qui sont des cibles intéressantes pour le traitement du cancer. Parce que ces protéines sont surexprimées ou dérégulées dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales, on a supposé que leurs inhibiteurs auraient une action ciblée spécifique et seraient relativement non toxiques. Cependant, cet espoir n'a pas été atteint. Les thérapies ciblées actuelles présentent la même fréquence et la même sévérité de toxicités que les agents cytotoxiques traditionnels, la principale différence étant la nature des effets toxiques. Ainsi, les toxicités classiques de chimiothérapie telles que l'alopécie, la myélosuppression, la mucite, les nausées et les vomissements ont été globalement remplacées par des toxicités vasculaires, dermatologiques, endocriniennes, de l'hémostase, immunologiques, oculaires et pulmonaires. [10]

Le développement d'un grand nombre de thérapies ciblées pour le cancer au cours de la dernière décennie a conduit à de nouveaux effets indésirables basés sur le mécanisme de nouvelles classes de médicaments qui affectent pratiquement tous les organes du corps. La fin prématurée du développement clinique de certains de ces médicaments a été précipitée par l'apparition de toxicités imprévues. De plus, la majorité de ces agents sont administrés de manière continue, ce qui fait des toxicités cumulatives un événement commun. [10]

Une méta-analyse récente d'essais cliniques randomisés avec des agents ciblés a montré ce que de nombreuses études individuelles ont rapporté : à côté de l'amélioration des résultats sur la survie, l'arrêt du traitement dû à la toxicité et les décès toxiques étaient plus importants pour ces nouveaux agents que pour les groupes témoins. Pour les thérapies ciblées dont l'efficacité anticancéreuse clinique est démontrable, les médecins traitants doivent être conscients de l'apparition insidieuse de toxicité subaiguë à tardive associée à l'utilisation chronique de ces agents. [10]

III. 2. Toxicités basées sur le mécanisme

Les toxicités prévisibles par atteinte des cibles ou « **On-target toxicities** », telles que les éruptions cutanées associées aux inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur du facteur

de croissance épidermique (EGFR) ou l'hypertension avec les inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR) sont des « effets de classe » (class effects), et donc difficiles à prévenir en concevant différentes molécules actives et doivent par conséquent être gérées de manière proactive. Par définition, ces toxicités basées sur le mécanisme sont partagées par tous les agents qui inhibent de manière fiable une cible spécifique. [10]

Des toxicités hors-cible ou « **Off-target toxicities** » sont généralement observées lorsque des agents thérapeutiques inhibent d'autres cibles de manière involontaire. Typiquement, ces cibles théoriquement non concernées par ces agents, partagent des structures ou des résidus avec les cibles prévues. Bien que ces toxicités puissent être minimisées par la conception structurale des médicaments pour augmenter la sélectivité envers la cible principale, il est probable que dans de nombreux cas, une sélectivité totale est impossible ou même non désirée (par exemple, éliminer le récepteur du facteur de croissance des plaquettes (PDGFR) de l'inhibiteur de c-KIT réduit le spectre de l'activité clinique dans les tumeurs gastro-intestinales). En raison de l'interaction croisée de plusieurs voies, les toxicités peuvent se chevaucher, qu'elles résultent de mécanismes visant une cible désirée (On-target) ou non désirée (Off-target). De plus, ces toxicités peuvent se manifester dans une grande variété de tissus et d'organes. [10]

Les toxicités cutanées sont provoquées par une grande variété d'inhibiteurs des protéines de transduction du signal dont les voies EGFR, RAS / RAF / ERK, PI3K / AKT / mTOR et VEGFR. Ces effets dose-dépendants comprennent une inflammation du follicule pilo-sébacé (éruption papulo-pustuleuse, folliculite), une altération de la barrière cutanée (photosensibilité, hyperpigmentation, xérose, prurit, fissures cutanées, radiodermite) et des lésions des annexes cutanées (paronychie, hypertrichose faciale, trichomégalie, etc.). Ces toxicités doivent être reconnues, prévenues et gérées de manière optimale. [10]

IV. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses

IV. 1. Inhibiteurs du récepteur de l'EGF

L'EGFR appartient à la famille des récepteurs HER, qui comprend 4 membres : HER 1 – 4. HER 1/EGFR est exprimé par 30% à 100% des tumeurs solides, dans lesquelles une activité élevée de ce récepteur est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. [11]

Les inhibiteurs de l'EGFR (EGFRI) bloquent le signal de transduction cellulaire nécessaire à la prolifération cellulaire, la migration, et l'angiogenèse des cellules tumorales. [12] Il existe plusieurs molécules qui bloquent spécifiquement HER 1/EGFR, qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux (**cétuximab**, **panitumumab**) ou de petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase (**géfitinib**, **erlotinib**) et aussi le **lapatinib** qui inhibe à la fois l'activité de HER 1/EGFR et de HER 2. [13]

Le géfitinib, l'erlotinib et le lapatinib sont des inhibiteurs de tyrosine kinase administrés par voie orale, alors que le kétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux humanisés administrés par voie intraveineuse. [12]

Ces molécules sont utilisées dans le cancer colorectal (CCR), le cancer du sein, le cancer du pancréas, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC). [12]

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes car les récepteurs de l'EGF sont exprimés dans les kératinocytes basaux, les sébocytes, la gaine folliculaire externe et les cellules endothéliales. [12]

Toutes ces molécules ciblant l'EGFR provoquent un spectre similaire d'effets indésirables dermatologiques avec un effet-dose direct. [11] Les effets indésirables communs peuvent être résumés par l'acronyme PRIDE : **P**apulopustular rash, **R**egulatory changes in hair, **I**tching, and **D**ryness caused by EGFRI ou syndrome PRIDE. [12]

a. Eruption papulo-pustuleuse (ou rash acnéiforme)

Ce rash apparaît environ une semaine après l'initiation du traitement par EGFRi, et s'observe chez 24% à 62% des patients prenant le géfitinib, 49% à 67% des patients sous erlotinib, et 75% à 91% des patients sous cétuximab. [14] Il a été démontré dans certaines études que le rash était directement corrélé à l'efficacité thérapeutique des EGFRi et à une augmentation de la survie. Toutefois, il y a eu aussi un certain nombre d'études qui ont échoué à corréler l'apparition du rash au résultat thérapeutique. [15] Le rash acnéiforme affecte le cuir chevelu, le visage, la poitrine, le dos, et moins fréquemment les extrémités, la région lombaire et l'abdomen. [14] L'examen histopathologique révèle un infiltrat cellulaire inflammatoire superficiel entourant un infundibulum folliculaire hyperkératosique ou une folliculite suppurative neutrophilique floride avec une rupture de la membrane épithéliale. [15]

Le traitement repose principalement sur la corticothérapie locale, et les antibiotiques topiques voire systémiques (doxycycline) pour les cas plus sévères. [15] L'isotrétinoïne orale peut être utile dans les cas ne répondant pas au traitement antibiotique. [16]

b. Paronychie

Le 2nd effet indésirable le plus fréquent des EGFRi apparaît aux ongles et aux doigts, le pouce étant le plus souvent atteint. Les réactions peuvent se présenter sous forme d'une décoloration de l'ongle, un aspect grêlé, une paronychie, un granulome pyogénique péri unguéal, un aspect craquelé et œdématié du repli unguéal et de la cuticule, ralentissement de la croissance des ongles, et une onycholyse partielle ou totale. Celles-ci apparaissent 1 à 2 mois après le début du traitement et s'observent chez 10% à 15% des patients. [14] En présence d'une surinfection, des prélèvements avec mise en culture sont recommandés. Dans une étude rétrospective chez des patients sous cétuximab avec paronychie, 23% avaient des infections à *Staphylocoque aureus*, et 31% avaient des bactéries Gram +. [12]

c. Modifications pilaires

Les cheveux peuvent devenir plus fins, fragiles, bouclés, ou pousser plus lentement, et une alopécie peut apparaître après plusieurs mois de traitement. Une hypertrichose, un hirsutisme facial, et une trichomégalie peuvent également apparaître. Les patients peuvent être rassurés en évoquant le caractère temporaire de ces anomalies ; une croissance normale débutera un mois après l'interruption du traitement. [14,15]

d. Prurit

Un prurit apparaît chez approximativement la moitié des patients, et peut s'accompagner d'un impact important sur la qualité de vie. [15]

e. Sècheresse cutanée

La xérose cutanée résulte d'une différenciation anormale des kératinocytes, conduisant à un stratum corneum altéré, une diminution de la lorcrine épidermique, et à une réduction de la rétention de l'humidité. [15] La sècheresse apparaît au fil du temps et est rapportée chez 35% des patients. Une xérose sévère peut conduire à un eczéma astéatotique et à des fissures acrales. [17]

f. Mucite

Une mucite avec des ulcérations aphtoïdes et ponctuées des muqueuses orale, nasale, et/ou génitale ont été décrits plus rarement. [11]

g. Autres effets indésirables

Une **anaphylaxie** survient chez 1,2% à 3,4% des patients sous cétuximab et chez 1% des patients sous panitumumab. [14] Les autres effets indésirables aux EGFRi incluent également : **aggravation d'une radiodermite**, **complications oculaires** (*sècheresse oculaire* et *abrasions cornéennes*), **vasculite**, **érythème migratoire nécrolytique** et une **dermatose acantholytique transitoire**. [12]

IV. 2. Agents antiangiogéniques

Le couple VEGF/VEGFR joue un rôle essentiel dans la néoangiogenèse tumorale, qui est l'un des processus clé de la progression tumorale. [11]

Les agents antiangiogéniques peuvent cibler le ligand VEGF ou son récepteur le VEGFR. Cette inhibition peut être réalisée par l'utilisation d'un anticorps monoclonal comme le **bévacizumab** qui se lie au VEGF et empêche sa fixation sur ses récepteurs, ou en utilisant des petites molécules capables d'inhiber l'activité tyrosine kinase de la portion intracellulaire des récepteurs du VEGF, comme le **sorafénib**, le **sunitinib**, ou le **pazopanib**. Pour ces 3

agents, le spectre d'inhibition n'est pas limité aux récepteurs du VEGF. En fait, ils sont des inhibiteurs multikinases qui ciblent également d'autres récepteurs comme les PDGFR, Kit, Flt3, et RAF (pour le sorafénib). Ces molécules sont indiquées dans le traitement du cancer du rein, du carcinome hépatocellulaire, et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Le bévacizumab est lui indiqué entre autres dans le traitement des cancers colorectal, du poumon, du sein et du rein. [11]

Les effets indésirables dermatologiques des inhibiteurs multikinases sont fréquents, et dans une étude prospective il a été démontré qu'ils survenaient chez 74% des patients sous sorafénib et 81% des patients sous sunitinib. [18] Le **syndrome mains-pieds** (ou Hand-foot Skin Reactions [HFSRs]) et la **stomatite** étaient les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés. La cause de ces réactions est inconnue, mais il a été suggéré qu'elles étaient le résultat de lésions des vaisseaux secondaires à l'inhibition soit du VEGFR, soit du PDGFR, ou bien de l'extravasation du produit lui-même. [12]

Les manifestations dermatologiques liées au **bévacizumab**, inhibiteur exclusif du VEGF, diffèrent clairement de celles décrites avec les molécules précédentes, du fait d'une fréquence bien moindre et d'une sémiologie peu spécifique (**rash maculo-papuleux, prurit et xérose, retard de cicatrisation**). [19]

a. Syndrome mains-pieds

Le syndrome mains-pieds (SMP) survient chez 10% à 62% des patients sous sorafénib, et chez 10% à 28% des patients sous sunitinib. Cliniquement, sa présentation est différente de celle du syndrome mains-pieds causé par la chimiothérapie conventionnelle, marqué par une atteinte symétrique, à type d'érythème palmo-plantaire bien démarqué, qui peut saigner et s'ulcérer. Au contraire, des plaques douloureuses localisées se développent sur les zones de friction et sujettes aux traumatismes, comme le talon, les faces latérales des plantes. [12]

Les lésions s'observent durant les 2 à 4 premières semaines de traitement et sont hyperkératosiques avec un décollement superficiel et parfois un halo érythémateux. Les biopsies cutanées révèlent une acanthose, une parakératose, et une dyskératose avec un infiltrat lymphocytaire péri vasculaire superficiel et dense dans le derme. [12]

b. Complications orales

La **stomatite** est le 2nd effet indésirable le plus fréquent relevant du sorafénib (26%) et du sunitinib (36%). [18] Les lésions orales surviennent précocement au cours de l'évolution sous traitement et semblent directement corrélées à la sévérité du syndrome mains-pieds. [20]

c. Anomalies pilaires

Une **alopécie** s'observe 2 à 28 semaines après le début du traitement, et survient chez 26% des patients sous sorafénib et chez 6% des patients sous sunitinib. [18,21] Avec le sorafénib, les nouveaux **cheveux** deviennent **fragiles, frisés, et pigmentés**. De l'autre côté, le sunitinib provoque une **dépigmentation des cheveux** chez 10% des patients à travers des effets sur la signalisation du facteur de croissance du récepteur des cellules souches, qui module les gènes codant pour la tyrosinase. La dépigmentation apparaît 5 à 6 semaines de traitement avec retour à la normale 2 à 3 semaines après l'arrêt du sunitinib. Fait intéressant, chez les patients recevant un schéma intermittent, on observe des **bandes de cheveux pigmentés et dépigmentés en alternance**. [21]

d. Atteinte faciale

Un **érythème facial** ressemblant à une dermatite séborrhéique a été observé chez 63% des patients sous sorafénib et, dans une moindre mesure, avec le sunitinib. [18,21] Il apparaît précocement durant l'évolution sous traitement et régresse en < 2 mois après l'arrêt du traitement. [12]

Des **dysesthésies du scalp** ont été rapportées chez presque la moitié des patients traités par sorafénib, et régressent spontanément même en cas de poursuite du traitement. [22]

Un **œdème facial**, en particulier des paupières, peut survenir chez 24% des patients sous sunitinib, et peut être causée par une augmentation de la perméabilité vasculaire et une rétention de fluide suite à l'inhibition du PDGFR. [18,21]

e. Atteinte unguéale

Des **hémorragies sous-unguéales en flammèche** se développent chez 70% des patients recevant le sorafénib et chez 25% des patients sous sunitinib. [18,21] Elles s'observent durant

les 2 premiers mois de traitement et régressent spontanément sans traitement. Il est suggéré que l'inhibition du VEGFR par le sorafénib et le sunitinib peut jouer un rôle dans le renouvellement des capillaires qui explique les blessures fréquentes aux extrémités. [14]

f. Rash génital

Il se manifeste par des lésions érythémateuses, desquamatives psoriasiformes ou lichénoïdes des régions génitales des patients masculins et féminins. Les lésions peuvent toucher les zones vulvaires ou scrotales et s'étendre jusqu'à la région inguinale. L'analyse histologique, lorsqu'elle est effectuée, révèle un aspect psoriasiforme ou lichénoïde. De telles éruptions génitales ont été observées avec le sorafénib, le sunitinib, et le pazopanib. Leur incidence réelle est inconnue. Un interrogatoire attentif et systématique est nécessaire. [11]

g. Rashs érythémateux

Des rashs érythémateux variables ont été observés avec le sunitinib (13-24%), le sorafénib (10-60%) et le pazopanib (6-8%), habituellement durant les premières semaines de traitement. Ils sont en général mineurs, sous forme d'éruptions maculo-papuleuses relativement asymptomatiques, mais peuvent parfois être plus sévère (syndrome de la LYELL ou DRESS syndrome). [11]

h. Pigmentation cutanée

Une **coloration cutanée jaune** s'observe chez 28% des patients sous sunitinib, habituellement sur le visage, en épargnant la sclérotique et la muqueuse orale. Elle est typiquement constatée après les 1 – 4 semaines de traitement, et régresse une fois que le traitement est interrompu. Cette coloration est causée par la couleur jaune du sunitinib et ses métabolites, et il a été rapporté aussi qu'elle affectait l'urine. [14,18,21]

i. Cancers cutanés

Le développement de **nouveaux carcinomes épidermoïdes** et **l'inflammation de kératoses actiniques préexistantes** sont connus pour être associés au sorafénib chez 10% des patients. Les mutations oncogéniques HRAS, TGFBR 1 et TP53 ont été détectées dans ces lésions, conduisant à l'hypothèse que le sorafénib peut augmenter la prolifération kératinocytaire et l'activation de la voie des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) dans la peau normale,

avec des mutations UV-induites qui influenceraient probablement l'évolution de lésions bénignes vers des tumeurs plus prolifératives et malignes. [12]

j. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables attribués au sorafénib incluent des observations d'**éruptions généralisées à type de kératose pilaire** (21%), d'**alopécie corporelle** (19%), d'**hyperkératose ou douleur des mamelons** (19%), et **kystes épidermiques** (5%). Il y a eu aussi des observations uniques d'**éruption à type d'érythème polymorphe**, de **phénomène de « radiation recall »**. Des cas isolés d'**éruption mélanocytaire naevique** et de **lentignes induites** ont été rapportés secondairement au sorafénib et pourraient être liés à l'inhibition de BRAF ou BRAF V600E. [12]

IV. 3. Inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR

L'**imatinib** a été la première molécule développée pour inhiber les tyrosine-kinases *bcr-abl* dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), *c-kit* dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et les multiples récepteurs du PDGF (*PDGFRs*) dans d'autres néoplasies. Le **dasatinib** et le **nilotinib** sont des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération qui ont été développés pour traiter les formes résistantes de LMC avec mutations acquises de *bcr-abl*. Tous sont administrés par voie orale une à deux fois par jour. [12]

Des effets indésirables dermatologiques sont observés chez 7% à 88,9% des patients sous l'imatinib, 35% des patients sous dasatinib et 10% à 28% des patients sous nilotinib. [12] Ils sont rarement sévères et ne nécessitent pas souvent d'interruption de traitement. [11]

a. Œdème

Un **œdème superficiel** est spécifique de l'imatinib, et se manifeste initialement par un **œdème péri orbitaire** causant épiphora, conjonctivochalasis, et chemosis. [14,23] L'œdème peut également survenir aux extrémités et parfois sous forme d'une rétention hydrique centrale. [23,24] Le dasatinib peut causer des **pleurésies** chez 30% des patients, alors que le nilotinib induit rarement un œdème périphérique ou une pleurésie. Il a été suggéré que l'inhibition du PDGFR provoque une augmentation du liquide interstitiel dermique, car le PDGFR régule l'homéostasie du liquide interstitiel. [23]

b. Rash maculo-papuleux

Ces molécules peuvent provoquer un rash maculo-papuleux dose-dépendant qui atteint typiquement sur le tronc, les avant-bras, et parfois le visage, mais il évolue rarement vers une dermatite exfoliative sévère. [23,24]

c. Troubles pigmentaires

Une **hypo-** ou une **dépigmentation** maculeuse, localisée ou diffuse peut apparaître avec ces inhibiteurs kinases, plus souvent chez les patients de phototype foncé. [24]

Dans 2 études, 41% des 118 patients [25], et 33% des 24 patients [26] recevant l'imatinib ont eu une dépigmentation. Ces modifications pigmentaires sont causées par l'inhibition du *c-kit*, une protéine qui régule la prolifération, la migration et la survie des mélanocytes, [23] et sont habituellement réversibles après réduction de la posologie ou interruption du traitement.

A l'opposé, l'**hyperpigmentation** a été observée seulement chez 3,6% des patients traités par les inhibiteurs kinases. [24] Elle peut toucher les ongles, les cheveux, la muqueuse orale, et dans un cas le dos. [23] La pigmentation peut être causée par le dépôt des métabolites des molécules en question qui contiennent de la mélanine et du fer, de façon similaire à la pigmentation secondaire à la prise de minocycline et d'antipaludéens de synthèse. [27]

d. Autres effets indésirables

Des **rashs urticariens**, **lichénoïdes**, **pityriasiformes**, ou **psoriasiformes** peuvent survenir. Les réactions sévères rapportées incluent un **syndrome de Stevens-Johnson**, une **pustulose exanthématique aiguë généralisée**, un **syndrome de Sweet**, une **hidradénite eccrine neutrophilique**, et une **panniculite neutrophilique**. Les effets indésirables plus rares incluent une **réaction mycosis fongoïde-like**, une **mucinoïse folliculaire**, un **lymphome B EBV+**, une **porphyrie cutanée tardive**, etc. [23]

Les effets indésirables survenant fréquemment avec le **dasatinib** incluent **acné**, **prurit**, **xérose**, **hyperhidrose**, **urticaire**, et **eczéma**. D'autres effets plus rares ont été rapportés : **anomalies pigmentaires**, **ulcères cutanés**, **photosensibilité**, **atteinte unguéale**, **dermatose neutrophilique aiguë fébrile**, **panniculite**, et **syndrome érythrodysesthésique palmo-plantaire**. Les réactions cutanées au **nilotinib** incluent **xérose**, **alopécie** et **syndrome de Sweet bulleux**. [23]

IV. 4. Inhibiteurs de mTOR

Ils inhibent la sérine/thréonine kinase mTOR et en fin de compte inhibent la voie de signalisation de la phospho-inositol-3-kinase (PIK3)/AKT/mTOR, qui est impliquée dans la croissance cellulaire, la survie, la prolifération et les mécanismes d'apoptose, ainsi que dans l'angiogenèse. [11]

Deux molécules sont approuvées dans le traitement du cancer rénal avancé ou métastatique : le **temsirolimus** et l'**évérolimus**. [11]

Ces molécules sont associées à de multiples effets secondaires, parmi lesquels les effets indésirables dermatologiques qui sont le plus fréquemment représentés. [11]

a. Rashs et éruptions papulo-pustuleuses

Le rash est rapporté chez 25% à 61% des patients sous everolimus et chez 43% à 76% des patients sous temsirolimus. Habituellement léger à modéré (0%-6% de grade 3 ou 4), il apparaît durant les premières semaines de traitement et nécessite rarement une modification de posologie. Ce rash n'est pas bien caractérisé et peu de séries fournissent des détails sur sa présentation clinique. Il a été décrit sous forme d'éruptions papulo-pustuleuses ou acnéiformes chez 30% à 40% des patients et semble similaire au rash associé aux inhibiteurs de l'EGFR, bien que habituellement moins sévère et profus. Un infiltrat neutrophilique non spécifique dermo-épidermique a été décrit à l'histologie. [11]

L'incidence des rashs maculo-papuleux n'est pas connue, mais semble moins fréquente que celle des éruptions papulo-pustuleuses. L'examen histologique d'un cas associé au temsirolimus a révélé un infiltrat éosinophilique avec une spongiose épidermique. [11]

b. Stomatite – ulcérations orales

Stomatite, mucite, chéilite, ulcérations orales ressemblant à des ulcères aphtoïdes sont très fréquents avec les deux molécules : jusqu'à 40% des patients traités par évérolimus et 70% des patients sous temsirolimus. Ces effets secondaires sont dose-dépendants et peuvent parfois nécessiter une réduction de dose ou une interruption du traitement, en particulier en cas d'ulcérations orales, qui sont souvent très douloureuses et pouvant impacter la prise alimentaire des patients.

Une **sensation de bouche sèche** a aussi été rapportée chez 5% à 11% des patients traités par évérolimus et une **dysgueusie** a été observée avec les 2 molécules. [11]

c. Paronychies – granulomes pyogéniques

L'atteinte unguéale, parfois décrite sous forme d'une dystrophie unguéale ou un épaissement de la tablette unguéale, a été rapportée sporadiquement avec les 2 molécules dans 5% à 46% des cas. Des paronychies et/ou granulomes pyogéniques localisés sur le bord latéral ne sont pas rares et sont très similaires aux lésions observées avec les inhibiteurs de l'EGFR, affectant plus de 15% des patients traités. [11]

d. Xérose et prurit

La xérose et le prurit sont fréquents (20% et 30% respectivement) et sont parfois observés chez le même patient. L'œdème est aussi rapporté chez jusqu'à 35% des patients. [11]

IV. 5. Inhibiteurs de BRAF

BRAF, un activateur en amont de la voie des MAPK, est muté dans approximativement 40% à 60% des mélanomes cutanés. La majorité des mélanomes BRAF mutés contiennent une substitution de l'acide glutamique par la valine dans le codon 600 (BRAF V600E). Cette mutation active constitutivement la kinase BRAF, conduisant à une hyper prolifération des mélanocytes. [28]

Les thérapies ciblées anti-BRAF muté, comme le **vémurafénib** et le **dabrafénib**, se sont avérés des traitements efficaces des mélanomes métastatiques, à la fois en monothérapie et en association avec les inhibiteurs de MEK. [28]

Les effets indésirables dermatologiques représentent la toxicité la plus fréquente des inhibiteurs de BRAF, touchant 74% des patients. Les réactions sont similaires aux effets indésirables causés par les inhibiteurs de l'EGFR, probablement à cause du fait que le RAF est un médiateur majeur dans les voies de signalisation de l'EGFR. [12]

a. Rash exanthématique

Des essais multicentriques étudiant les inhibiteurs de BRAF ont montré que le rash affecte 15% à 18% des patients recevant le vémurafénib et 27% des patients sous dabrafénib. Cet effet est dose-dépendant, et sa morphologie est souvent papulo-pustuleuse, affectant le visage, le torse et les bras. Les lésions surviennent les premiers mois du traitement et disparaissent après réduction de la dose ou interruption du traitement. [12]

b. Lésions kératosiques

Chez les patients traités avec le vémurafénib et le dabrafénib, 12% et 8% ont rapporté avoir développé des **carcinomes épidermoïdes cutanés** et des **kératoacanthomes**, respectivement. La plupart surviennent 2 à 14 semaines après le début du traitement.

Des lésions kératosiques bénignes peuvent être retrouvées, et plusieurs études ont montré que la **kératose verruqueuse** (« **verrucous keratosis** ») est la manifestation la plus fréquente. D'autres proliférations non cancéreuses peuvent inclure une **dermatose acantholytique**, **kératoses séborrhéiques**, **verrues vulgaires** et **kératose actinique hyperkératosique**. [12]

c. Photosensibilité

Il a été démontré qu'elle apparaît chez 7% à 12% des patients recevant le vémurafénib. Les patients rapportent une sensation de brûlure 10 minutes après l'exposition à une lumière ultraviolet A. [12]

d. Autres effets indésirables

Une **sècheresse cutanée**, un **prurit**, des **fissures** et des **paronychies** peuvent se développer lors d'une administration prolongée des inhibiteurs de BRAF (> 3 mois de traitement). Une **alopécie** est rapportée chez 8% à 36% des patients. Une **hyperkératose plantaire** survient chez 9% à 10% des patients sous vémurafénib et chez 20% des patients sous dabrafénib. Une **panniculite** avec arthralgies causée par les inhibiteurs de BRAF a aussi été rapportée. [12]

IV. 6. Inhibiteurs de MEK

Ce sont des inhibiteurs allostériques puissants et sélectifs de MEK1 et MEK2 de la voie MAPK. [12] Deux molécules sont approuvées dans le traitement du mélanome métastatique ou non résecable porteur d'une mutation BRAF V600 : le **tramétinib** et le **cobimétinib**. Ils sont administrés par voie orale.

La toxicité dermatologique demeure de loin la plus fréquente et ressemble plus à celle observée avec les inhibiteurs de l'EGFR qu'à celle observée avec l'inhibition de RAF. L'association d'inhibiteurs de MEK et de BRAF permet une meilleure réponse antitumorale et peut atténuer le profil d'effets secondaires pour les deux familles de médicaments. En effet, l'activation paradoxale de la voie MAPK par les inhibiteurs de BRAF est abrogée par l'inhibition de MEK en aval, entraînant l'apparition de moins de lésions cutanées. [28]

a. Eruption morbiliforme

La toxicité cutanée et par ailleurs dose-dépendante la plus fréquente des inhibiteurs de MEK est un rash érythémateux morbiliforme, apparaissant chez 46 à 74 % des patients. Les réactions de grade 3-4 sont possibles, conduisant à une réduction de la dose ou une interruption temporaire du traitement. [28]

b. Eruption papulo-pustuleuse

Un autre effet indésirable courant et potentiellement dose-limitant des inhibiteurs de MEK est l'éruption acnéiforme qui touche principalement la tête, le cou et la partie supérieure du tronc. Le début, l'évolution et les stratégies thérapeutiques sont similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de l'EGFR. [28]

c. Xérose

La **sécheresse cutanée**, généralement accompagnée de **prurit**, peut apparaître au cours des premières semaines de traitement et suivre la même évolution que l'éruption papulo-pustuleuse. La xérose est typiquement plus prononcée aux extrémités distales, mais peut être généralisée aussi. [28]

d. Autres

Une **alopécie** peut toucher jusqu'à 17% des patients prenant des inhibiteurs de MEK, mais elle est principalement de grade 1. D'autres toxicités similaires à celles observées avec les inhibiteurs de l'EGFR, notamment l'**hyperpigmentation**, des **paronychies**, et des **télangiectasies** ont été décrits avec des inhibiteurs de MEK. [28]

IV. 7. Inhibiteurs des Checkpoints immunologiques

Les **inhibiteurs de « check points » immunologiques (anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1)** représentent une nouvelle classe d'anticancéreux. [29]

Ils sont d'ores et déjà largement utilisés en pratique quotidienne. En particulier, les indications dermatologiques de ces molécules ne cessent de s'élargir, avant tout dans la prise en charge du mélanome mais aussi prochainement dans celles des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes de Merkel inopérables ou métastatiques. [29]

Du fait de leur mécanisme d'action très particulier, les inhibiteurs de checkpoints immunologiques s'associent à un profil de tolérance tout à fait spécifique, qui diffère significativement de celui des chimiothérapies ou des thérapies ciblées. La toxicité observée est avant tout d'ordre immunologique, médiée par la réactivation et la prolifération T-lymphocytaire induite (*immune-related adverse events* « *IRAE* » ou *adverse events of special interest*). La majorité des patients traités (> 60 %) vont développer ce type d'effets indésirables, qui peuvent concerner en théorie l'ensemble des organes : thyroïdite, dermatite, pneumopathie, colite, hépatite, hypophysite, uvéite, polynévrite, pancréatite. [29]

Dans ce contexte, la toxicité dermatologique apparaît la plus fréquente, aussi bien avec les anti-PD-1 (**nivolumab**, **pembrolizumab**) qu'avec les anti-CTLA-4 (**ipilimumab**). Elle est rapportée quel que soit le type de tumeur traitée et concerne plus d'un tiers des patients. [29]

IV. 7. 1. Inhibiteurs de CTLA-4

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie au CTLA-4. Les dermopathies auto-immunes sont la toxicité la plus observée (> 40% des patients). [28]

Les IRAE dermatologiques incluent un prurit ($\leq 30\%$ des patients), une **éruption morbiliforme** (10%-50% des patients), une **hypopigmentation vitiligo-like associée au mélanome** considérée comme un facteur prédictif favorable. Les manifestations surviennent durant les 3 à 6 semaines après l'initiation du traitement. Les effets secondaires moins fréquents incluent le **prurigo nodulaire**, les **exanthèmes lichénoïdes**, les **éruptions papulo-pustuleuses**, des **ulcérations mimant un pyoderma gangrenosum**, une **photosensibilité** et un **phénomène de « radiation recall »**. Les réactions de grade 3 ou 4 sont rares, mais peuvent inclure une **nécrolyse épidermique toxique** ou un **DRESS syndrome**. Les symptômes sont en général dose-dépendant et réversibles après l'arrêt du traitement. [28]

IV. 7. 2. Inhibiteurs de PD-1

Les effets indésirables des inhibiteurs de PD-1, nivolumab et pembrolizumab sont similaires à ceux observés avec l'ipilimumab. Les principales manifestations dermatologiques incluent un **vitiligo**, des **éruptions cutanées** variées, et un **prurit**. [28] Plus rarement, ont été décrits : un **psoriasis**, une **alopécie**, des **atteintes unguéales** et des **dermatoses auto-immunes** (pemphigoïde bulleuse, vascularite, dermatomyosite, etc.) [29]

IV. 8. Inhibiteurs de la voie Hedgehog

Il a été démontré que presque tous les carcinomes basocellulaires comportaient des altérations génétiques dans la voie de signalisation Hedgehog, les plus courantes étant les aberrations conduisant à la perte de fonction de PTCH 1 (Patched homologue 1). Cela permet l'activation constitutive de SMO (smoothened homologue), conduisant à une activité proliférative en aval non régulée. [28]

Le **Vismodegib** est une petite molécule inhibitrice de SMO, qui prévient l'activation de la voie Hedgehog, nécessaire à la pathogenèse du carcinome basocellulaire. Il est indiqué, par voie orale, dans le traitement du carcinome basocellulaire métastatique ou localement avancé récidivant après chirurgie ou non traitable par la chirurgie ou la radiothérapie. [12]

Les toxicités dermatologiques sont fréquentes sous 2 formes, **alopécie** (58-63%) et **dysgueusie** (51-85%). Récemment, des **kératoacanthomes** et des **carcinomes épidermoïdes**, moyennement à bien différenciés, apparus sous traitement par vismodegib ont été décrits. [28]

IV. 9. Inhibiteurs du protéasome

Le **bortézomib** est inhibiteur du protéasome qui prévient l'activation du NFkB (nuclear factor kappaB) et induit l'apoptose des cellules malignes. Il est utilisé dans le traitement du myélome multiple, du lymphome non-Hodgkinien, et du lymphome à cellules du manteau. Il est administré en cycles de 2 à 6 semaines en une ou deux injections IV ou sous-cutanée(s). [12]

Les effets indésirables dermatologiques secondaires au bortézomib touchent 10% à 24% des patients, et sont variables dans leurs présentations. La pathogenèse exacte n'est pas claire, mais il est suggéré que le bortézomib accroît la libération de cytokines pro-inflammatoires, entraînant un rash. Dans une étude, 6/47 patients atteints de myélome multiple ont développé des lésions cutanées avec le bortézomib (**plaques et nodules érythémateux** chez 5 patients et **rash morbiliforme avec ulcérations** chez 1 patient). Dans une autre étude, 26/140 patients atteints de lymphome non-Hodgkinien ont eu différentes formes de **rash**, avec comme présentation la plus fréquente, des papules et des nodules. L'histopathologie de ces réactions est également variable : dermatite péri vasculaire, dermatite d'interface, vasculite leucocytoclasique. [12]

La majorité des réactions cutanées au bortézomib surviennent lors du 3^{ème} ou 4^{ème} cycle de traitement, avec un rash apparaissant durant les premiers jours et régressant 5 à 7 jours après l'administration de la dernière dose du cycle, ou sous traitement antihistaminique et prednisone. L'administration sous-cutanée semble associée à moins d'effets secondaires en général, mais avec des **réactions au site d'injection** chez 51% à 57% des patients. [12]

Un **syndrome de Sweet** secondaire au bortézomib a été également décrit. Les lésions sont apparues lors des premier et second cycles de traitement et ont disparu spontanément ou après interruption du traitement. [12]

Tableau. 2 : Principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses.

Thérapies ciblées anticancéreuses									
Familles	Inhibiteurs de l'EGFR	Agents antiangiogéniques	Inhibiteurs de bcr-abl, c-Kit & PDGFR	Inhibiteurs de mTOR	Inhibiteurs de BRAF	Inhibiteurs de MEK	Inhibiteurs de checkpoints immunologiques	Inhibiteurs de la voie Hedgehog	Inhibiteurs du protéasome
Molécules	Cétuximab Panitumumab Erlotinib Géfitinib Lapatinib	Bévacizumab Sunitinib Sorafénib Pazopanib Régorafénib	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Évérolimus Temozolomide	Vémurafénib Dabrafénib	Tramétinib Cobimétinib	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	Vismodegib	Bortézomib
	Toxicités cutanées								
Rash acnéiforme	+++	+	-	++	+	++	+/-	-	-
Rash érythémateux	+	++	+++	+	-	++	+++	-	++
SMP	+/-	+++	-	-	++	-	-	-	-
Xérose cutanée	++	++	+	++	++	++	-	-	+
Prurit	++	+/-	++	++	++	++	+++	-	+
Photosensibilité	+/-		+	-	++	-	+/-	-	+
Erythème facial	++	++	-	-	-	-	-	-	
Télangiectasies	++	-	-	-	-	+/-	-	+/-	-
Œdème facial	-	++	+++	-	-	-	-	-	+
Nævus éruptifs	-	++	+/-	-	++	-	-	-	-
Rash génital	-	++	-	-	-	-	-	-	-
Troubles pigmentaires	++	++	++	-	-	+/-	-	-	+/-
KA & CEC	-	-	-	-	++	-	+/-	++	-
PEAG/DRESS/SSJ/NET	-	+/-	+	-	-	-	+	-	-

Thérapies ciblées anticancéreuses									
Familles	Inhibiteurs de l'EGFR	Agents antiangiogéniques	Inhibiteurs de bcr-abl, c-Kit & PDGFR	Inhibiteurs de mTOR	Inhibiteurs de BRAF	Inhibiteurs de MEK	Inhibiteurs de checkpoints immunologiques	Inhibiteurs de la voie Hedgehog	Inhibiteurs du protéasome
	Toxicités muqueuses								
Mucite/stomatite	+	++	+	++	-	++	-	-	-
Xérostomie	+	+		+	-	-	+	-	-
Dysgueusie	+	+++	+	+	-	-	+	++	-
Lésions lichénoïdes	-	-	++	-	-	-	++	-	-
Dyschromie	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Lésions hyperkératosiques	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Langue géographique	-	++	-	-	-	-	-	-	-
	Toxicités des phanères								
Alopécie	+	++	+/-	-	+	+	+	++	+
Paronychies	+++	-		++	-	+/-	-	-	-
Hémorragies s/unguéales	-	+++	+/-	-	-	-	-	-	-
Onychopathies	++	-		+	-	-	+/-	-	+
Hypertrichose/ Trichomégalie	+++	-		-	-	-	-	+/-	-
Texture anormale des cheveux	++	-		-	+	-	+/-	-	+

SMP : syndrome mains-pieds ; KA : kératoacanthomes ; CEC : carcinome épidermoïde cutané ; PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; SSJ : syndrome de stevens-johnson ; NET : nécrolyse épidermique toxique

+++ : très fréquent ; ++ : fréquent ; + : rare ; +/- : exceptionnel ; - : absent

V. Effets indésirables dermatologiques des chimiothérapies

La chimiothérapie conventionnelle continue à représenter une part importante dans la prise en charge du cancer, bien qu'elle puisse provoquer des réactions cutanées variées par altération des phases spécifiques du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses. Ce faisant, cela peut provoquer de multiples effets secondaires, la peau étant l'un des organes les plus fréquemment atteints. [30]

L'identification de ces effets indésirables est importante pour les dermatologues et les oncologues notamment en cas d'association chimiothérapie - thérapie ciblée pour déterminer la part de responsabilité de chaque thérapeutique. [30]

Les manifestations dermatologiques sont variables en fonction des molécules :

- Les agents alkylants (ex. sels de platine) peuvent entraîner des **réactions d'hypersensibilité**, une **hyperpigmentation**.
- Les antimétabolites comme le pémétréxed sont responsables de **rashs cutanés**, alors que le 5-fluorouracile et la capécitabine sont spécifiquement réputés pour provoquer un **syndrome mains-pieds**, une **hyperpigmentation** et une **photosensibilité**, des **atteintes unguéales** variées.
- Des réactions d'hypersensibilité variées peuvent également survenir avec les anti-microtubules dont les taxanes (paclitaxel et docétaxel), mais ce sont surtout le **syndrome mains-pieds** et l'**atteinte unguéale** qui sont caractéristiques de cette famille.
- Les inhibiteurs de topoisomérase (ex. irinotécan) entraînent souvent une **alopécie** et une **mucite**. [30]

VI. Evaluation des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses : CTCAE v5.0

Le CTCAE ou **Common Terminology Criteria for Adverse Events** (Critères de terminologie commune pour les événements indésirables), est un système de terminologie descriptive et de classification qui est utilisé pour la notification uniforme des événements indésirables. **C'est l'échelle d'évaluation de sévérité la plus largement utilisée à travers le monde et notamment lors des essais cliniques.** Une bonne compréhension de ce système de classification standardisé est essentielle pour que les dermatologues communiquent correctement avec tous les médecins qui prennent soin de patients atteints de cancer [5].

VI. 1. CTCAE version 5.0 (cf. annexe I)

Le CTCAE est une **terminologie descriptive qui est utilisée pour les notifications d'évènements indésirables**. L'objectif du CTCAE est de fournir des standards pour la description et l'échange d'informations sur la sécurité des médicaments dans le traitement des patients atteints de cancer. Le CTCAE énumère les termes d'effets indésirables (EI) basés sur les signes, les symptômes ou les résultats anormaux des tests de diagnostic observés dans les protocoles d'oncologie. **Chaque terme d'EI est associé à une échelle de classement en 5 grades pour mesurer la sévérité des présentations cliniques.** L'échelle de classement fournit une uniformité et une orientation pour la documentation des EI, et fournit une structure pour comparer les EI entre les agents, les enquêtes et les essais. [5]

Un EI est défini comme « **tout signe indésirable et inattendu, un symptôme ou une maladie (y compris un résultat de laboratoire anormal), temporairement associée à l'utilisation d'un traitement ou d'une procédure médicale pouvant être ou non considéré comme lié au traitement ou à la procédure médicale.** » [5]

Plusieurs mises à jour du CTCAE ont été publiées. Il n'y a pas de calendrier défini pour la publication des mises à jour : **la version 4.0 a été publiée en 2009 et remplacée par la version 5.0 en novembre 2017** [31]. Cette dernière mise à jour a apporté des clarifications à propos des descriptions des grades et des définitions des termes, des additions/suppressions de termes et/ou de grades.

VI. 2. Echelle de classement du CTCAE v.5

L'importance du CTCAE provient de son système de classement qui se concentre sur les effets indésirables observés dans les essais thérapeutiques en oncologie. Le CTCAE utilise un modèle de caractéristiques générales pour chaque grade, fournissant une base pour le critère de sévérité pour chaque terme CTCAE. [5] (**Tableau. 3**).

Tableau. 3 : Caractéristiques générales du classement CTCAE

Grade	Caractéristiques générales
1 – Léger	Léger – Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques seulement ; intervention non indiquée
2 – Modéré	Modéré – intervention minime, locale ou non invasive indiquée ; limitation des AVQ instrumentales* adaptées à l'âge
3 – Sévère	Sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; incapacité (ou impotence) ; limitation des AVQ de soins personnels**
4 – Menace sur le pronostic vital	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée
5 –	Décès lié à l'EI
AVQ, Activités de Vie Quotidienne ; EI, Effet indésirable Un point-virgule indique "ou" dans la description du grade. *Les AVQ instrumentales se rapportent à la préparation des repas, au shopping, à l'utilisation du téléphone, à la gestion de l'argent, etc. **Les AVQ de soins personnels désignent le bain, l'habillage et le déshabillage, l'alimentation, l'utilisation des toilettes, la prise de médicaments et le non-alitement. Tous les Grades ne sont pas appropriés pour tous les EI. Par conséquent, certains EI sont répertoriés avec moins de cinq options pour la sélection du grade.	

Les composants importants du système de classement dans le CTCAE v5.0 sont le degré avec lequel l'EI affecte les activités de la vie quotidienne (AVQ) du patient et les conséquences sur la prise en charge clinique.

Un EI qui limite l'AVQ instrumentale du patient, comme la préparation de repas, le shopping ou l'utilisation du téléphone, serait classé en grade 2. Si les activités de soins personnels du patient sont limitées, comme prendre un bain, s'habiller, s'alimenter ou utiliser les toilettes, l'EI serait classé en grade 3. [5]

VI. 3. Imputabilité

L'imputabilité est une évaluation de la probabilité qu'un événement indésirable soit causé par le ou les agents utilisés. Pour déterminer si un EI est lié à un traitement ou à une procédure médicale, le CTCAE utilise les catégories d'imputabilité suivantes pour évaluer les EI : « certaine », « probable », « possible », « improbable », et « sans rapport » (**Tableau. 4**). Cela a un impact sur le traitement ultérieur des patients. [5]

Tableau. 4 : Catégories d'imputabilité au médicament

Grade	Caractéristiques générales
Certaine	L'événement indésirable est clairement lié au (x) agent (s).
Probable	L'événement indésirable est probablement lié au (x) agent (s).
Possible	L'événement indésirable peut être lié au (x) agent (s).
Improbable	L'événement indésirable est lié de façon douteuse aux agents.
Sans rapport	L'événement indésirable n'est clairement PAS lié à (aux)(l') agent (s). Nécessite la documentation d'autres causes

VII. Répercussions des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses

Les thérapies ciblées représentent un réel progrès dans le traitement du cancer en termes de contrôle tumoral et d'espérance de vie. Bien que dites « ciblées », ces thérapeutiques entraînent des effets secondaires notamment dermatologiques qui sont très fréquents, à l'instar du rash acnéiforme qui peut concerner, selon les molécules, jusqu'à 90 % des patients [12]. Ces symptômes ont, notamment, des conséquences sur :

- ***l'adhésion aux traitements et leur bon déroulement.*** La sévérité des symptômes entraîne parfois l'interruption temporaire, voire définitive, du médicament. Le traitement ne peut alors être mené aux doses potentiellement efficaces ou jusqu'à son terme, ce qui compromet la pleine obtention du bénéfice thérapeutique attendu [32] ;
- ***la qualité de vie des patients.*** Que ce soit dans le domaine du cancer ou non, la présence d'affections dermatologiques visibles a été identifiée comme facteur source de mal-être physique et psychologique, avec des répercussions émotionnelles et sociales. La fréquence et l'intensité de ces retentissements sont difficiles à estimer. [32]
- ***les coûts financiers de prise en charge de la maladie*** à cause du coût surajouté des traitements des toxicités dermatologiques.

Au final, une prise en charge globale prenant en compte l'impact des effets indésirables dermatologiques sur le protocole thérapeutique et sur la santé dermatologique des patients ainsi que l'impact financier, permettrait d'une part d'optimiser les résultats cliniques du traitement tout en maintenant une qualité de vie acceptable et d'autre part de réduire le fardeau financier pour les patients souffrant de cancer .

VIII. Travail expérimental

VIII. 1. Problématique

Les deux dernières décennies en oncologie ont été marquées par l'introduction et l'utilisation accrue de thérapies hautement spécifiques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la pathogenèse des cancers.

Leur utilisation a permis d'accroître la survie des patients et de rendre le traitement plus tolérable par rapport aux médicaments cytotoxiques conventionnels, réduisant de manière significative la toxicité systémique telle que la myélosuppression. Parmi l'arsenal de thérapies ciblées en expansion rapide et diversifié se trouve plusieurs classes thérapeutiques élaborées et approuvées par les organismes de réglementation qui font partie intégrante des stratégies de traitement de nombreux cancers, utilisées seules ou en combinaison avec d'autres modalités.

Cependant, certaines classes ou familles de thérapies ciblées sont associées à un large spectre de toxicités dermatologiques, pouvant affecter les zones esthétiquement sensibles de la majorité des patients traités. L'attention et la sensibilisation accrues à ces toxicités ont été reflétées par le nombre croissant de publications et les efforts significatifs déployés à étudier leurs caractéristiques cliniques, l'histopathologie et la physiopathologie sous-jacente. Malgré ces progrès, les mécanismes n'ont pas été entièrement élucidés et il existe encore un manque relatif de stratégies de prise en charge fondées sur des preuves qui sont largement et uniformément acceptées par les cliniciens.

Une implication prédominante de la peau et de ses annexes a modifié le rôle et l'étendue de la participation des dermatologues à la prise en charge de ces patients. À l'ère de la thérapie ciblée, il est essentiel qu'un dermatologue connaisse un large spectre des agents, leurs effets indésirables dermatologiques, leurs complications potentielles et séquelles, afin de mieux évaluer, prendre en charge et suivre ces patients.

Cette démarche permettrait de diminuer le retentissement des effets cutanés sur la qualité de vie des patients et de maintenir le traitement le plus efficace le plus longtemps possible ce qui impacterait positivement la survie du patient.

En Algérie, on ne dispose pas d'études sur l'incidence des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses car jusqu'à aujourd'hui les dermatologues ne se sont pas intéressés à leurs toxicités étant donné leur introduction récente et le nombre limité de patients

traités. Mais avec l'augmentation de la prévalence des cancers en général d'une part, et l'utilisation croissante de ces nouveaux traitements d'autre part, les dermatologues en plus des oncologues vont être amenés à prendre en charge de plus en plus de patients souffrant d'effets indésirables aux thérapies ciblées anticancéreuses.

C'est pourquoi il nous a paru important et intéressant de faire ce travail pour disposer de données précises sur l'incidence de la toxicité dermatologique des thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncologie.

Ensuite, ce travail répond à une véritable nécessité de collaboration entre oncologues et dermatologues afin d'optimiser la prise en charge des patients et leur permettre à la fois, de bénéficier de traitements adaptés apportant un réel bénéfice sur la qualité de vie et d'augmenter leur médiane de survie.

Ce travail se propose donc de répondre à 2 questions majeures :

- Quelle est la fréquence et le type d'effets indésirables dermatologiques chez les patients recevant des thérapies ciblées anticancéreuses au niveau du service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou ?
- Y a-t-il un intérêt à mettre en place une consultation dermatologique dédiée à ce type de patients et comment améliorer la collaboration entre médecins dermatologues et oncologues pour une meilleure prise en charge des patients ?

VIII. 2. Patients et méthodes

VIII. 2. 1. Objectifs de l'étude

Objectif principal :

- Déterminer la nature et la fréquence des effets indésirables dermatologiques rencontrés chez les patients cancéreux recevant des thérapies ciblées anti-cancéreuses.

Objectifs secondaires :

- Apprendre à mieux reconnaître et traiter les EID des TCAC aux dermatologues et aux oncologues ;
- Mettre en évidence l'intérêt de l'apport d'une consultation de dermatologie dédiée aux EID des TCAC ;
- Faire des propositions pour optimiser la gestion pluridisciplinaire de ces patients.

VIII. 2. 2. Schéma de l'étude

Etude monocentrique, prospective, observationnelle, descriptive et évaluative répertoriant tous les effets indésirables dermatologiques (EID) chez les patients recevant des thérapies ciblées anticancéreuses (TCAC) suivis dans le service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou durant une période maximale de 12 mois.

VIII. 2. 2. 1. Définition des paramètres de l'étude

a. Thérapies ciblées anticancéreuses (TCAC)

La liste des TCAC retenues implique toutes les molécules prescrites dans le service d'oncologie au moment de l'initiation de l'étude et connues pour provoquer divers effets indésirables dermatologiques :

- Les TCAC d'administration orale : Erlotinib (TARCEVA®), Géfitinib (IRESSA®), Imatinib (GLIVEC®), Sorafénib (NEXAVAR®) et Sunitinib (SUTENT®).
- Les TCAC d'administration parentérale : Bévacizumab (AVASTIN®), Cétuximab (ERBITUX®) et Panitumumab (VECTIBIX®).

Le Trastuzumab (HERCEPTIN®) est également utilisé dans le service d'oncologie, mais sa toxicité dermatologique n'est rapportée ni dans la littérature ni dans l'expérience de l'équipe d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou. Il a donc été exclu de l'étude.

i. Inhibiteurs de l'EGFR

Cétuximab (ERBITUX®) est indiqué dans le traitement des patients présentant un **cancer colorectal métastatique (CCRm)** avec gène RAS de type sauvage exprimant l'EGFR, seul ou en association à une chimiothérapie (irinotécan ou FOLFOX), et dans traitement des patients présentant un **carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC)** en association à la radiothérapie et/ou à une chimiothérapie (sels de platine). Il est administré, après prémédication, pour toutes les indications, à raison d'une fois par semaine à la posologie de 400 mg/m² de SC la première fois suivie de doses hebdomadaires ultérieures de 250 mg/m² de SC chacune. [33]

Panitumumab (VECTIBIX®) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un **cancer colorectal métastatique (CCRm)** avec un statut RAS non muté (type sauvage), seul ou en association à une chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI). Il est administré à la posologie de 6mg/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines. [34]

Erlotinib (TARCEVA®) est indiqué dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé ou métastatique chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR à la posologie de 150 mg par jour. Il est également indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique à la posologie de 100 mg/jour. [35]

Géfitinib (IRESSA®) est indiqué dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK à la posologie de 250 mg par jour. [36]

Lapatinib (TYVERB®) est indiqué dans le traitement du **cancer du sein**, avec surexpression des récepteurs HER2 en association à la capécitabine, au trastuzumab ou un inhibiteur de l'aromatase à des posologies de 1250 mg, 1000 mg ou 1500 mg respectivement selon les molécules associées. [37]

ii. Thérapies antiangiogéniques

Bévacizumab (AVASTIN®) est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers : **cancer colorectal, cancer du sein, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer du rein, cancers gynécologiques** (ovaire, trompes de Fallope, col de l'utérus). Il est administré à des posologies et des fréquences variables selon ses indications. [38]

Sunitinib (SUTENT®) est indiqué dans le traitement des **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)**, du **cancer du rein métastatique (CRm)** et des **tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET)**. Dans le GIST et le CRm, il est administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (Schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Dans le pNET, il est administré à la posologie de 37,5 mg par jour en continu, sans fenêtre thérapeutique. [39]

Sorafénib (NEXAVAR®) est indiqué dans le traitement du **carcinome hépatocellulaire (CHC)**, du **carcinome rénal métastatique (CRm)** et du **carcinome thyroïdien différencié**. Il est administré à la posologie de 400 mg deux fois par jour. [40]

iii. Imatinib

Imatinib (GLIVEC®) est indiqué dans le traitement des **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** et du **dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)**. Les autres indications (hématologiques) de l'imatinib sont prises en charge au niveau du service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou. La posologie est de 400 mg par jour dans les GIST et de 800 mg par jour dans le DFSP. [41]

b. Effets indésirables dermatologiques (EID)

Les effets indésirables dermatologiques représentent tout symptôme fonctionnel, signe clinique (cutané et/ou muqueux et/ou phanérien), dermatose individualisée dont la survenue peut être liée à l'une des thérapies ciblées citées plus haut.

Des listes d'effets indésirables dermatologiques concernant chaque molécule ont été établies, sur la base d'une revue exhaustive de la littérature. Elles incluent les EID fréquents, rares et anecdotiques. Ces effets secondaires figurent dans les « fiches de suivi », destinées à recueillir les données cliniques. (cf. **VIII. 2. 4. Recueil des données**)

La responsabilité de la thérapie ciblée dans la survenue d'un évènement indésirable dermatologique sera établie en faisant appel :

- soit au signalement antérieur de celui-ci dans la littérature médicale en incluant les observations anecdotiques documentées ou dans le dictionnaire Vidal®, lorsque la thérapie ciblée est prescrite seule ;
- soit en ayant recours aux méthodes d'imputabilité médicamenteuse qui permettront de retenir ou d'écarter la responsabilité de la thérapie ciblée lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie conventionnelle ou à un autre traitement sans action anti-cancéreuse. Ces méthodes d'imputabilité utilisent des critères communs de trois ordres : chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Nous avons choisi d'utiliser la méthode d'imputabilité « algorithmique » selon la méthode française. (cf. annexe. 2)

Seuls les effets indésirables dont l'imputabilité est jugée certaine, probable ou possible sont pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Les effets indésirables dermatologiques sont classés selon les critères du National Cancer Institute –Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI – CTCAE v.5) : grade 1 : léger ; grade 2 : modéré ; grade 3 : sévère ; grade 4 : menaçant le pronostic vital et grade 5 : décès. (cf. **Tableau. 3**)

VIII. 2. 3. Population de l'étude

Elle concerne les patients suivis dans le service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou recevant une thérapie ciblée anti-cancéreuse, répondants aux critères ci-dessous :

VIII. 2. 3. 1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de ≥ 18 ans, suivis pour un cancer de tout type, confirmé par une étude histologique,
- recevant pour la première fois une thérapie ciblée anticancéreuse, quelle que soit sa voie d'administration (orale/parentérale), seule ou associée (chimiothérapie conventionnelle),
- faisant partie des molécules concernées par l'étude et citées plus haut,
- avec le consentement éclairé des patients.

VIII. 2. 3. 2. Critères de non inclusion

- Patients âgés de < 18 ans, ou ≥ 18 ans suivis pour un cancer de tout type recevant :
 - soit une thérapie ciblée ne faisant pas partie des molécules concernées par l'étude,
 - soit une thérapie ciblée initiée avant le début de l'étude
 - soit tout autre traitement n'incluant pas une thérapie ciblée : chimiothérapie conventionnelle, hormonothérapie, etc.

VIII. 2. 3. 3. Echantillonnage

- La taille de cet échantillon a été établie après concertation des oncologues et avis des épidémiologistes.
- Elle repose sur le nombre de malades bénéficiant d'une TCAC au niveau du service d'oncologie sur une période d'une année, qui est estimé approximativement entre 80 et 100 malades/an toutes unités confondues.

VIII. 2. 4. Recueil de données (cf. annexe. 3)

L'ensemble des informations a été recueilli et colligé par une seule personne sur des fiches individuelles préétablies et réparties comme suit :

- Fiche d'inclusion
- Fiche de consultation pré-thérapeutique (ou consultation J0)
- Fiche de suivi

VIII. 2. 4. 1. Fiche d'inclusion

Cette fiche recueille les informations suivantes :

- Identité, âge, n° du dossier d'oncologie, unité d'oncologie et le nom du médecin traitant ;
- Données sur la maladie : cancer primitif, type histologique, métastases (localisations)
- Données sur le(s) traitement(s) antérieur(s) : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie (dates de début et d'arrêts incluses)
- Données sur la thérapie ciblée : nom (commercial et DCI), posologie, nom du protocole et date de début du traitement

VIII. 2. 4. 2. Fiche de consultation pré-thérapeutique

Cette fiche recueille les informations suivantes :

- Les antécédents dermatologiques personnels médicaux (symptômes, signes cliniques, dermatoses) et chirurgicaux (exérèse(s) de lésion(s) cutanée(s), compte-rendu(s) histologique(s)) ainsi que les antécédents familiaux du patient ;
- Les résultats de l'examen clinique (cutané, muqueux, phanérien, signes fonctionnels) ;
- La liste des traitements actuels.

VIII. 2. 4. 2. Fiche de suivi

Cette fiche recueille les informations suivantes :

- Les numéros de la cure de thérapie ciblée et de la consultation de dermatologie, ainsi que le type de consultation (urgente ou programmée) et son lieu (service de dermatologie ou d'oncologie), la thérapie ciblée et le protocole du patient. Le caractère urgent est défini par l'apparition d'une pathologie aiguë ou grave nécessitant un

traitement immédiat ou par une demande de consultation sans RDV programmé quel que soit le motif.

- La liste préétablie des effets indésirables dermatologiques liés à chacune des thérapies ciblées étudiées, sous forme d'un tableau divisé en 3 catégories : toxicités cutanées, toxicités des muqueuses et toxicités des phanères auxquels est ajoutée une catégorie qui concerne les effets indésirables anecdotiques.

Dans ce même tableau, un emplacement dédié à l'évaluation de la sévérité des EID (grades allant de 1 à 5) et de leur délai d'apparition est présent. Un modèle spécifique à chaque molécule a été réalisé.

Sur la même fiche, figure une partie destinée à signaler tout effet secondaire non inclus dans la liste préétablie.

Enfin, la dernière partie est réservée aux décisions thérapeutiques, examens para cliniques éventuels et recommandations sur la poursuite du traitement en cas de toxicité dermatologique.

VIII. 2. 5. Déroulement de l'étude

Un seul investigateur (Dr. Issam TABLIT) a conduit l'interrogatoire direct de tous les patients, à l'aide d'un formulaire structuré, et réalisé l'examen dermatologique complet. L'étude s'est déroulée en 3 étapes, réparties comme suit :

VIII. 2. 5. 1. Inclusion des patients

L'inclusion des patients s'est faite avec la collaboration des médecins oncologues, seuls habilités à poser l'indication d'une thérapie ciblée anticancéreuse et son initiation.

Après décision thérapeutique et avant le début du traitement, le patient est orienté en dermatologie où une **fiche d'inclusion** est remplie.

VIII. 2. 5. 2. Consultation dermatologique pré-thérapeutique

Les patients inclus dans l'étude bénéficient d'une consultation de dermatologie avant le début du traitement dont l'objectif principal est de procéder à un examen clinique qui servira de référence pour l'évaluation ultérieure du patient, incluant le dépistage d'éventuelles dermatoses (inflammatoires, infectieuses, pré-tumorales...) pouvant être influencées par une

TCAC. Les résultats de cette consultation sont notés sur la **fiche de consultation pré-thérapeutique**.

Durant cette consultation, une explication détaillée, éventuellement accompagnée de photos, sur les potentiels effets indésirables dermatologiques du futur traitement est fournie aux patients, en insistant sur les EID les plus fréquents. L'objectif de cette démarche est d'aider les patients à s'auto-dépister et à consulter à la moindre alerte y compris pour des symptômes, qui de par leur nature (dysgueusie, xérose cutanée, etc.) et/ou leur faible retentissement sur la qualité de vie, pourraient être négligés ou méconnus par les patients.

Enfin, une carte de suivi avec la mention PRIORITAIRE est remise à chaque patient pour aider le personnel médical et paramédical de dermatologie à son identification et faciliter son accès à la consultation en cas de besoin et à tout moment.

VIII. 2. 5. 3. Suivi des patients

Les patients font l'objet d'un suivi à long terme sur une période maximale de 12 mois. Le suivi des patients est effectué conjointement au niveau des services d'oncologie et de dermatologie.

- pour les patients recevant une TCAC par voie parentérale : un calendrier des cures de traitements est fourni par le médecin traitant oncologue au moment de l'initiation de la thérapie ciblée et mis à jour régulièrement. L'examen clinique se déroule soit au lit du patient dans le service d'oncologie soit à la consultation de dermatologie selon l'état général du patient.
- pour les patients recevant une TCAC orale : le suivi a lieu au service de dermatologie à raison d'une consultation mensuelle pendant toute la durée du traitement. Les patients sont informés sur la possibilité de pouvoir venir consulter à tout moment sans rendez-vous en cas d'apparition d'un EID gênant. De même, le médecin peut être amené à donner des rendez-vous rapprochés s'il le juge nécessaire.

Lors de chaque consultation de suivi sont notés les éventuels EID déclarés par le patient et/ou retrouvés à l'examen clinique, complétés par des photographies des lésions cliniques. Les EID sont gradés selon leur sévérité en se basant sur la classification CTCAE v.5 et leur délai d'apparition est également précisé.

En cas de modification de traitement (réduction de posologie, arrêt temporaire ou report de cure), la cause de ce changement est précisée.

Parfois, des examens complémentaires (prélèvement infectieux, biopsie cutanée, etc.) sont prescrits afin d'étayer des doutes diagnostiques.

A la fin de chaque consultation, une ordonnance de traitement est remise au patient ou à son médecin traitant avec des explications et des conseils sur son application. Le Rendez-vous de la prochaine cure ou de la prochaine consultation est confirmé avec le patient et le médecin oncologue.

Enfin, l'arrêt définitif du traitement par le médecin traitant oncologue avant le terme de la période d'étude signe l'interruption du suivi dermatologique. Les raisons de l'arrêt sont précisées : progression tumorale, décès du patient, toxicité(s) du traitement [dermatologique, extra-dermatologique ou les deux], fin du protocole ou abandon.

Durant chacune des consultations de suivi des patients, les informations sont récoltées et notées sur une **fiche de suivi**.

VIII. 2. 6. Variables étudiées

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été collectés à partir des fiches décrites précédemment. Les données ont été répertoriées selon plusieurs catégories :

VIII. 2. 6. 1. Données démographiques et épidémio-cliniques

- Les unités d'oncologie
- L'âge
- Le sexe
- Le cancer primitif
- Les traitements anticancéreux antérieurs
- La thérapie ciblée
- Les traitements anticancéreux associés aux TCAC (protocoles de chimiothérapies en particulier)
- Les antécédents dermatologiques (dont ceux liés aux traitements anticancéreux antérieurs)
- Les résultats de l'examen dermatologique initial

VIII. 2. 6. 2. Données cliniques

- Les effets indésirables dermatologiques par familles et par molécules en précisant :
 - Leur nature
 - Leur fréquence
 - Leur grade de sévérité
 - Leur délai d'apparition
 - Leur répartition selon l'âge et le sexe

VIII. 2. 6. 3. Données de suivi

- Le suivi des patients
- La durée du traitement
- Les modifications de traitements (réduction de posologie, arrêt temporaire) et leurs causes
- Les causes de l'interruption du suivi dermatologique.

VIII. 2. 7. Analyse statistique

La saisie des données démographiques et épidémiologiques a été réalisée à l'aide du logiciel Excel (Microsoft Office 2007). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 20.

L'analyse statistique a comporté 2 volets :

- **Etude descriptive** : qui comprend le calcul de
 - **Variables quantitatives** : moyenne, écart-type et médiane,
 - **Variables qualitatives** : fréquences de chaque effet indésirable dermatologique et de ses grades de sévérité, établies pour chacune des molécules
- **Etude analytique** : tests statistiques de comparaison de variables : test du Khi-deux, test de student. Le niveau de signification retenu pour conclure à une différence significative est $\leq 0,05$ (valeur p).

VIII. 3. Résultats

Entre septembre 2015 et septembre 2018, nous avons colligé et suivi 207 patients réunissant les critères d'éligibilité pour cette étude. Leurs caractéristiques sont exposées ci-dessous.

VIII. 3. 1. Description épidémiologique de la population d'étude

VIII. 3. 1. 1. Unités d'oncologie

La population d'étude était recrutée à partir des différentes unités du service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou : unité « Poumon et Sarcomes » [71 patients (34,3%)], unité « Digestif » [70 patients (33,8%)], unité « Tête et Cou » [38 patients (18,4%)], unité « Gynécologie-Sénologie » [19 patientes (9,2%)] et unité « Uro-génital et Peau » [9 patients (4,3%)].

Tableau. 5 Répartition de la population d'étude selon l'unité d'oncologie

Unité	Poumon et Sarcomes	Digestif	Tête et Cou	Gynécologie – Sénologie	Uro-génital et peau	Total
Nombre (%)	71 (34,3)	70 (33,8)	38 (18,4)	19 (9,2)	9 (4,3)	207 (100)

VIII. 3. 1. 2. Sexe

Dans notre étude, 57 % des patients étaient de sexe masculin (n = 118), contre 43 % de femmes (n = 89), ce qui correspond à un sexe ratio H/F =1,32.

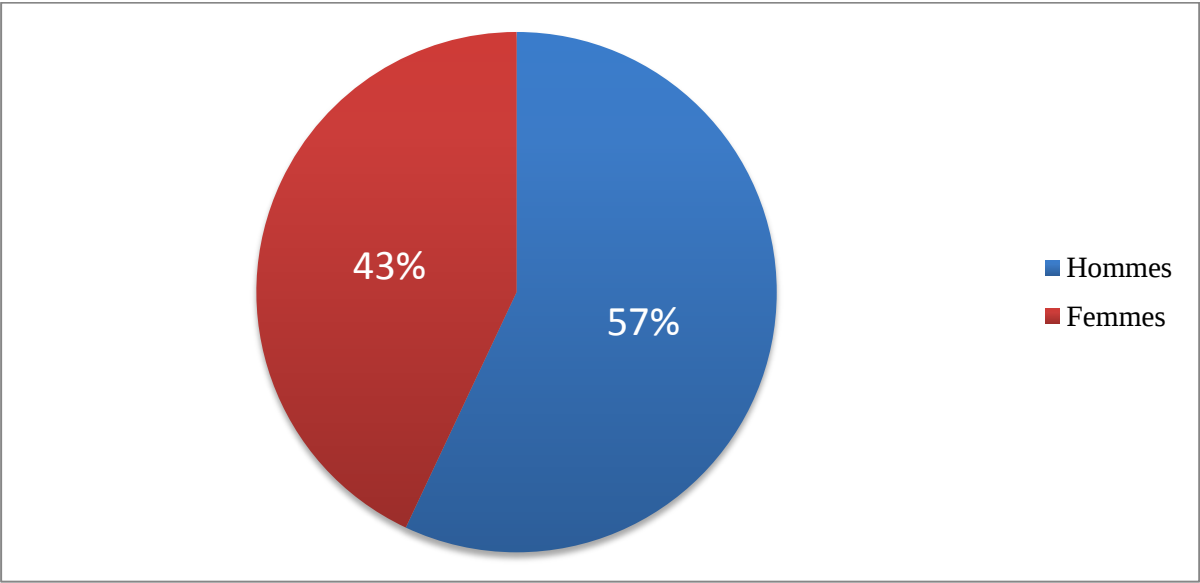


Figure. 4 Répartition de la population d'étude selon le sexe

VIII. 3. 1. 3. Âge

Notre étude a concerné les patients de plus de 18 ans (critères d'inclusion).

La moyenne d'âge globale était de **59,8 ans** (+/- 13,4) avec une médiane à **62 ans** et des extrêmes d'âge entre [**18 – 88 ans**].

Selon le sexe : la moyenne d'âge des hommes était de **63,4 ans** (+/-12,7) avec une médiane de **64 ans** et des extrêmes d'âge entre **18** et **88 ans**, tandis que chez les femmes, la moyenne d'âge était de **55,1 ans** (+/- 13,1) avec une médiane de **56 ans** et des extrêmes d'âge entre [**18 – 80 ans**]

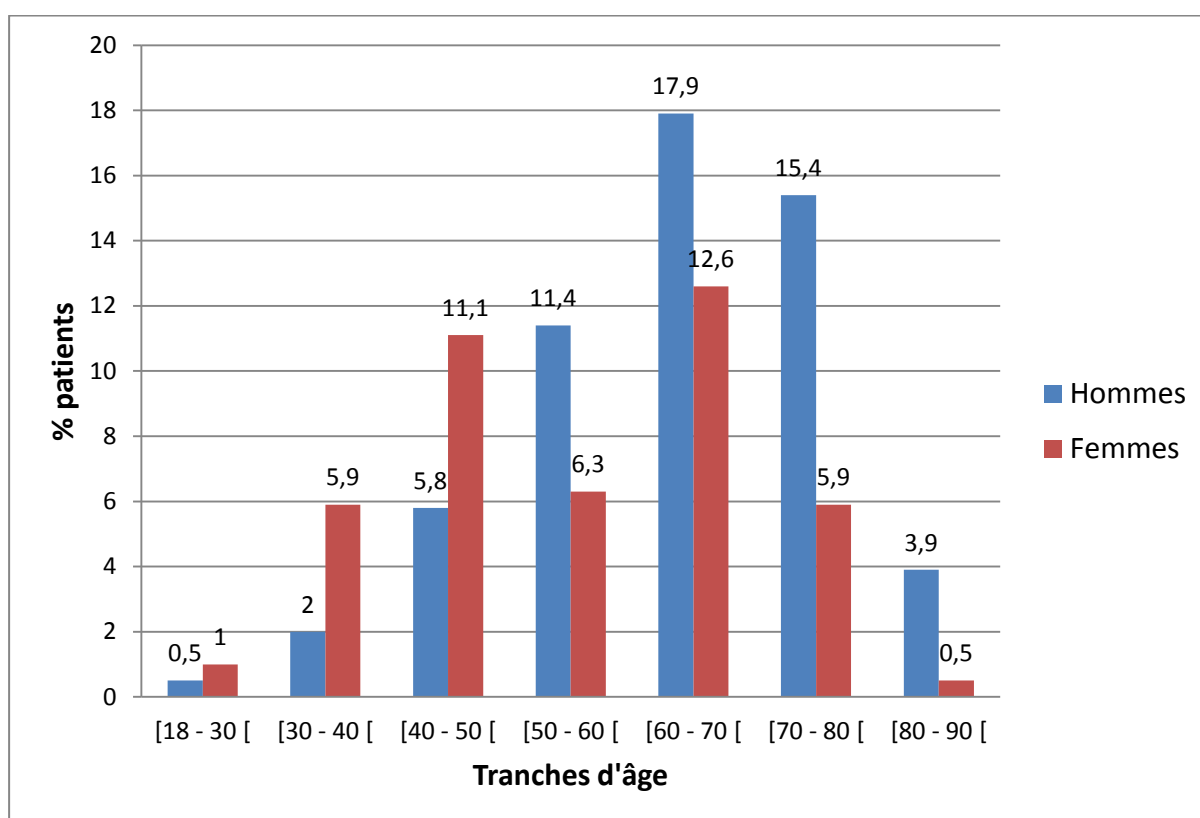


Figure. 5 Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge et le sexe

VIII. 3. 1. 4. Cancer primitif

Les patients, pour lesquels une thérapie ciblée anticancéreuse a été indiquée, présentaient par ordre décroissant, des cancers du **poumon** (33,3%), des cancers **colorectaux** (28%), des cancers de la **sphère ORL** (13,5%), des cancers de l'**ovaire** (5,8%), des cancers du **rein** et du **cerveau** (4,3%), des cancers du **sein** (2,9%) et des cancers du **foie** (1,9%). Les autres localisations étaient plus faiblement représentées ($\leq 1\%$).

La moyenne d'âge la plus élevée était observée dans le groupe de patients traité pour un cancer du foie (70 ans $\pm$ 12,1), alors que le groupe traité pour un cancer du cerveau présentait la moyenne d'âge la plus basse (48 ans $\pm$ 11,4). ($p < 0.001$).

Dans notre population d'étude, il existe une différence significative dans la répartition des cancers entre les deux sexes. ($p < 0.001$)

Tableau. 6 Caractéristiques des patients selon le cancer primitif.

Cancer primitif	Caractéristiques démographiques			
	Patients Nombre (%)	Age, ans Moyenne (Ecart-type)	Sexe, Nb (%)	
			Hommes	Femmes
Poumon	69 (33,3)	66,4 ($\pm$ 11,4)	57 (83)	12 (17)
Colorectal	58 (28,0)	58,2 ($\pm$ 13,9)	27 (47)	31 (53)
ORL	28 (13,5)	57,5 ($\pm$ 10,7)	19 (68)	09 (32)
Ovaire	12 (5,8)	58,4 ($\pm$ 09,9)	00 (00)	12 (100)
Rein	09 (4,3)	56,2 ($\pm$ 16,3)	04 (44)	05 (56)
Cerveau	09 (4,3)	48,1 ($\pm$ 11,4)	05 (56)	04 (44)
Sein	06 (2,9)	50,1 ($\pm$ 12,2)	00 (00)	06 (100)
Foie	04 (1,9)	70,0 ($\pm$ 12,1)	04 (100)	00 (00)
Autres	12 (5,8)	50,0 ($\pm$ 13,8)	02 (17)	10 (83)
Tous	207 (100)	59,8 ($\pm$13,5)	118 (57)	89 (43)
Valeur p		< 0.001	< 0.001	

^a Autres inclut les cancers de l'œsophage, estomac, duodénum, intestin, voies biliaires, thyroïde, peau et col utérin.

VIII. 3. 1. 5. Antécédents de traitements anticancéreux

Nous avons noté que **61,3%** (n = 127) des patients avaient reçu **au moins un traitement anticancéreux avant l'introduction d'une thérapie ciblée**, alors que **38,6 %** (n = 80) étaient **naïfs de tout traitement anticancéreux**.

La chimiothérapie conventionnelle seule ou associée à un autre traitement anticancéreux tel qu'une chirurgie et/ou une radiothérapie représentait le principal traitement anticancéreux précédant l'introduction d'une thérapie ciblée.

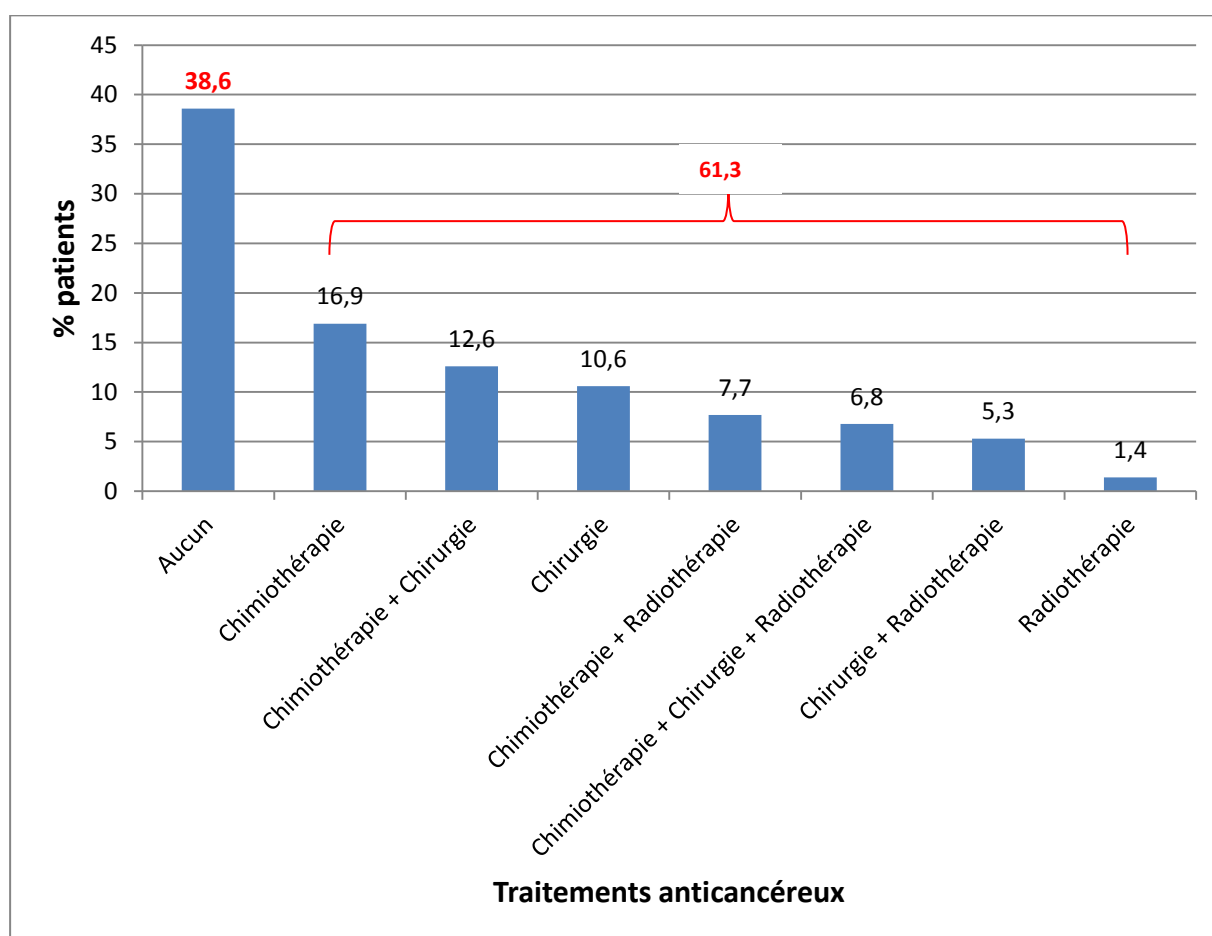


Figure. 6 Antécédents de traitements anticancéreux

VIII. 3. 1. 6. Thérapies ciblées

Sur un total de **207 patients** retenus pour notre étude, **97 patients (46,9%)** ont reçu du **bévacizumab**, **40 patients (19,3%)** du **cétuximab**, **27 patients (13%)** de l'**erlotinib**, **16 patients (7,7%)** du **panitumumab**, **12 patients (5,8%)** du **sunitinib**, **6 patients (2,9%)** du **sorafénib**, **5 patients (2,4%)** de l'**imatinib**, **2 patients (1%)** du **géfitinib** et **2 patients (1%)** du **lapatinib**.

La moyenne d'âge la plus élevée était observée dans le groupe de patients qui a reçu l'erlotinib (69,7 ans $\pm$ 10,8), alors que le groupe ayant reçu le lapatinib présentait la moyenne d'âge la plus basse (42,5 ans $\pm$ 4,9). ($p < 0.001$).

Dans notre population d'étude, il n'existe aucune différence significative dans la répartition des thérapies ciblées entre les deux sexes.

Tableau. 7 Caractéristiques des patients selon la thérapie ciblée

Thérapies ciblées	Caractéristiques démographiques			
	Patients Nombre (%)	Age, ans Moyenne (Ecart-type)	Sexe, Nb (%)	
			Hommes	Femmes
Bévacizumab	97 (46,9)	60,4 ($\pm$ 13,1)	53 (54,6)	44 (45,4)
Cétuximab	40 (19,3)	57,3 ($\pm$ 11,4)	24 (60,0)	16 (40,0)
Erlotinib	27 (13,0)	69,7 ($\pm$ 10,8)	22 (81,5)	05 (18,5)
Géfitinib	02 (1,0)	43,0 ($\pm$ 08,4)	01 (50,0)	01 (50,0)
Imatinib	05 (2,4)	45,6 ($\pm$ 19,1)	01 (20,0)	04 (80,0)
Lapatinib	02 (1,0)	42,5 ($\pm$ 04,9)	00 (00)	02 (100)
Panitumumab	16 (7,7)	56,4 ($\pm$ 11,4)	08 (50,0)	08 (50,0)
Sorafénib	06 (2,9)	63,8 ($\pm$ 15,5)	04 (66,7)	02 (33,3)
Sunitinib	12 (5,8)	55,8 ($\pm$ 14,5)	05 (41,7)	07 (58,3)
Total	207 (100)	59,8 ($\pm$13,5)	118 (57)	89 (43)
Valeur p		< 0.001	0.078	

VIII. 3. 1. 7. Thérapies ciblées et traitements anticancéreux

Nous avons noté pendant la période de l'étude que la thérapie ciblée avait constitué le seul traitement anticancéreux chez **24,1 %** (n = 50) des patients, tandis que chez **75,8 %** (n = 157) des patients, elle avait été associée à d'autres traitements anticancéreux dans le cadre de protocoles établis et validés en RCP.

La chimiothérapie conventionnelle, prescrite seule chez **60,3%** des patients (n =125) ou en association à d'autres traitements anticancéreux (tels qu'une chirurgie et/ou une radiothérapie) chez **11,5%** des patients (n = 24), représente le principal traitement anticancéreux associé aux thérapies ciblées. (p < 0.001)

Plusieurs protocoles de chimiothérapies comportant une ou plusieurs molécules chimiothérapeutiques sont prescrits en association à des thérapies ciblées, obéissant à des recommandations internationales.

Dans notre étude, seules 3 thérapies ciblées ont fait l'objet d'associations à des chimiothérapies conventionnelles : le **bévacizumab**, le **cétuximab** et le **panitumumab**. Ces 3 molécules impliquent **153 patients**, soit environ **74%** de la population de l'étude. Parmi eux, **148 (97%)** ont bénéficié de protocoles mixtes associant au moins une chimiothérapie et une thérapie ciblée, tandis que **5 patients** (3 sous bévacizumab et 2 sous kétuximab) ont reçu une monothérapie.

Tableau. 8 Traitements anticancéreux associés aux thérapies ciblées

Thérapies ciblées	Traitements anticancéreux									
	Aucun	Cm	Cr	R	Cm/Cr	Cm/R	Cr/R	Cm/Cr/R	Cm/TC	Total
Bévacizumab	2	84	0	0	5	4	1	1	0	97
Cétuximab	1	27	0	1	4	6	0	1	0	40
Erlotinib	26	0	0	1	0	0	0	0	0	27
Géfitinib	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Imatinib	4	0	1	0	0	0	0	0	0	5
Lapatinib	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Panitumumab	0	13	0	0	1	1	0	1	0	16
Sorafénib	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Sunitinib	11	0	0	1	0	0	0	0	0	12
Total (%)	50 (24)	125 (60)	1 (<1)	5 (2,4)	10 (4,8)	11 (5,3)	1 (<1)	3 (1,4)	1 (<1)	207 (100)

Cm : chimiothérapie ; Cr : chirurgie ; R : radiothérapie ; TC : thérapie ciblée

Les protocoles les plus utilisés sont l'association **pémétrexed/sels de platine** [23,4% (n = 37)] utilisée dans le traitement des **cancers du poumon** suivie par le **5-FU/oxaliplatine (FOLFOX)** puis le **5-FU/irinotécan (FOLFIRI)** à égalité avec la **capécitabine/oxaliplatine (XELOX)** avec respectivement [13,4% (n = 20)] et [9,3% (n = 14)] utilisées surtout dans le traitement des **cancers colorectaux**.

Les molécules les plus fréquemment utilisés sont par ordre de fréquence les **sels de platine** (cisplatine, carboplatine) [51,6 % (n = 77)], le **5 FU et la capécitabine** [42,9% (n = 64)], le **pémétrexed** [24,8% (n = 37)], les **taxanes** (paclitaxel, docétaxel) [20,1% (n = 30)], l'**irinotécan** [18,1% (n = 27)] et l'**oxaliplatine** [13,4% (n = 20)].

Tableau. 9 Protocoles de chimiothérapies associés aux thérapies ciblées.

Protocoles de chimiothérapies	Thérapie ciblée			Total (%)
	Bévacizumab (N = 97)	Cétuximab (N = 40)	Panitumumab (N = 16)	
A/CIS	22	0	0	22 (14,7)
FOLFOX	4	2	14	20 (13,4)
A/CARBO	15	0	0	15 (10,0)
XELOX	13	0	1	14 (9,4)
FOLFIRI	3	10	1	14 (9,4)
TXL/CARBO	10	2	0	12 (8,0)
IRI	9	0	0	9 (6,0)
CARBO	1	6	0	7 (4,6)
5FU/CIS	0	5	0	5 (3,3)
TXT/CIS/5FU	0	5	0	5 (3,3)
XEL	4	0	0	4 (2,6)
CAPIRI	4	0	0	4 (2,6)
TXL	4	0	0	4 (2,6)
TXT/CIS	0	4	0	4 (2,6)
TXL/CIS	1	1	0	2 (1,3)
GMZ	2	0	0	2 (1,3)
TXT/CARBO	0	1	0	1
5FU/CARBO	0	1	0	1
TXL/CARBO/ GMZ	1	0	0	1
5FU	1	0	0	1
TXT	1	0	0	1
CIS	0	1	0	1
Total (%)	95 (98)	38 (95)	16 (100)	149 (97)

A : ALIMTA (Pémétrexed) ; CIS : Cisplatine ; 5 FU : Fluorouracile ; FOLFOX : 5 FU + OXaliplatine ; CARBO : Carboplatine ; XELOX : XELoda (Capécitabine) + Oxaliplatine ; XEL : XELoda (Capécitabine) ; FOLFIRI : 5 FU + IRInotécan ; TXL : TAXOL (Paclitaxel) ; IRI : IRInotécan ; TXT : TAXOTERE (Docétaxel) ; CAPIRI : CAPécitabine + IRInotécan ; GMZ : GEMZAR (Gemcitabine)

VIII. 3. 1. 8. Antécédents dermatologiques

Parmi les 207 patients, 27% (n = 56) avaient des antécédents dermatologiques. La **moitié** d'entre eux (n = 29), avaient **un ou plusieurs** effets indésirables dermatologiques liés aux traitements anticancéreux reçus précédemment.

Tableau. 10 Antécédents dermatologiques de la population d'étude.

ATCD non liés aux traitements anticancéreux	Nombre de patients	ATCD liés aux traitements anticancéreux	Nombre de patients (%)
Acné	1	Alopécie	23 (22)
Alopécie cicatricielle	1	Alopécie I	07 (30)
Dermatite péri orale	1	Alopécie II	16 (70)
Eczéma	2	Escarre sacré sur radiodermite	1 (< 1)
Escarre sacré	2	Hyperpigmentation	16 (15)
Exérèse de nævus	1	Palmaire ou PP	14 (87,5)
Fistule parodontale	1	Faciale	02 (12,5)
Intertrigos	12	Mucite	19 (18)
Kyste sébacé	2	Onychodystrophie	13 (12)
Mélasma	3	Prurit	03 (03)
Molluscums pendulums géants	1	Radiodermite	05 (05)
Nævus d'OTA	1	Syndrome mains-pieds	17 (16)
Pelade	1	Toxidermies	2 (02)
Psoriasis	1	Xérostomie	6 (6)
Rhinophyma	1	Zona	1 (< 1)
Urticaire	2		
Varicelle	1		
Zona	1		
Nombre total des ATCD dermatologiques (%)			106 (100%)

VIII. 3. 1. 9. Consultation dermatologique pré-thérapeutique

La consultation de dermatologie réalisée avant l'introduction de la thérapie ciblée a permis de détecter des anomalies cliniques chez **97 (46,9%)** patients.

Ces anomalies ont été mises en évidence à l'*examen cutané* chez **34,2% (n = 71)** des patients et/ou à l'*examen des muqueuses* chez **11,1% (n = 23)** des patients et/ou à l'*examen des phanères* chez **24,6% (n = 51)** des patients.

Le **prurit**, unique symptôme fonctionnel, n'a été retrouvé que chez **4,3% (n =9)** des patients.

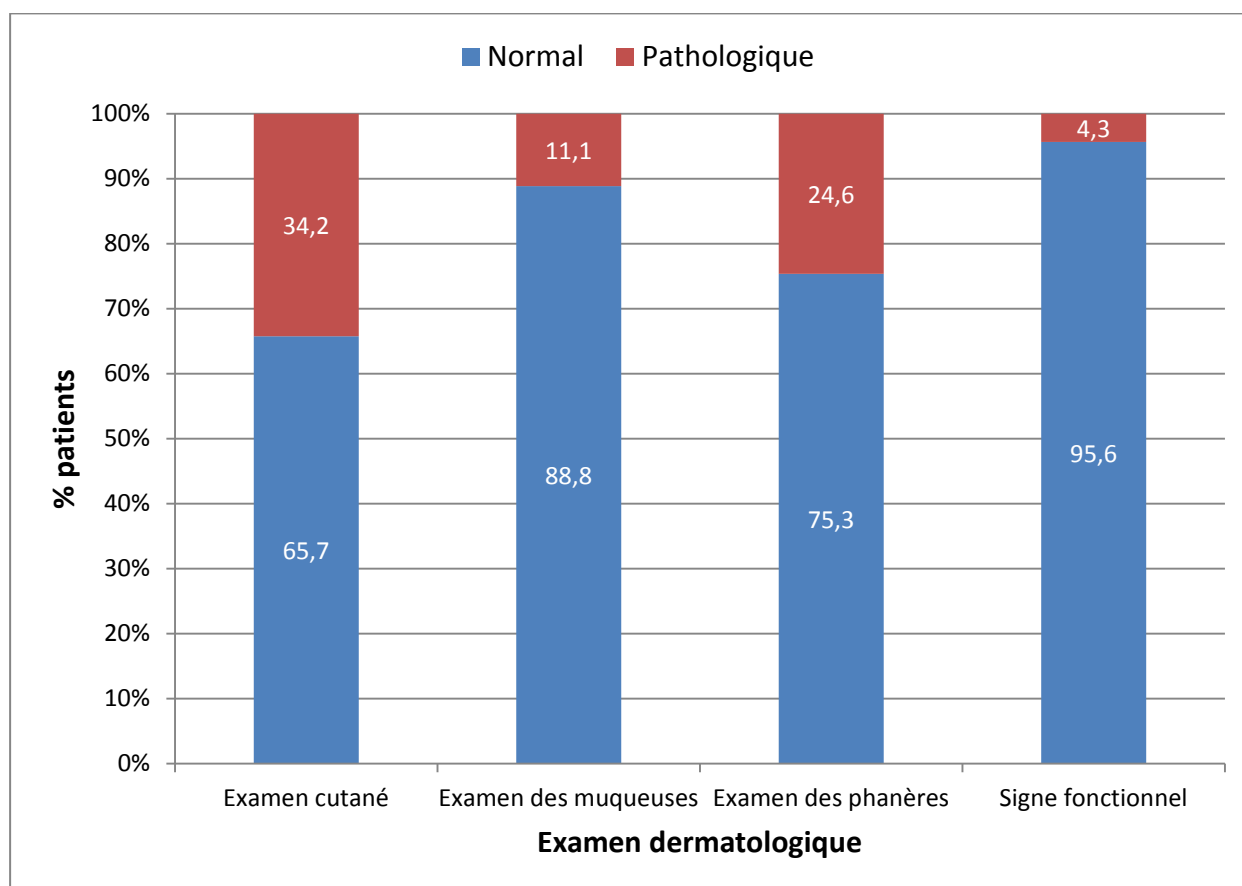


Figure. 7 Résultats de la consultation dermatologique pré-thérapeutique (J0)

Ci-dessous, la liste exhaustive des pathologies dermatologiques présentes lors de la consultation dermatologique pré-thérapeutique. (**Tableau. 11**)

Tableau. 11 Liste exhaustive des pathologies dermatologiques lors de la consultation pré-thérapeutique.

Anomalies cutanées	Anomalies muqueuses	Anomalies des phanères
Acné	Candidoses buccales	Alopécie (grades I et II)
Anétodermie	Hyposialorrhée post-radique	Dermatite séborrhéique
Angiome plan	Hypersialorrhée	Hippocratisme unguéal
Angiomes rubis	Mucites (érythème, aphtes)	Kystes trichilemmaux
Angiome stellaire	Perlèches	Lipome frontal
Chéloïdes spontanées	Pseudokyste mucoïde	s/aponévrotique
Cicatrices de furonculose	Varices sublinguales	Mélanonychies
Cicatrices d'intervention	Xérostomies (ex. post-radique)	Onychopathies
Cicatrices de toxidermies		(mycosiques, médicamenteuses [ex. taxanes], autres)
Circulation collatérale abdominale		Ptérygion dorsal acquis
Couperose		
Eczéma		
Erythème post-radique		
Escarres		
Histiocytofibromes		
Hydrocystome palpébral		
Hyperpigmentation maculeuse		
PP		
Hypo pigmentation en goutte des MI		
Ictère cutané		
Kératoses actiniques		
Kératoses pilaires		
Kératoses séborrhéiques profuses		
Lentigines actiniques		
Lésions de grattage		
Lipomes		
Livédo		
Mélasma		
Métastases cutanées et/ou ganglionnaires		
Nævi atypiques/Nævus géant congénital/Nævus d'OTA		
Nodule douloureux de l'oreille		
Pityriasis versicolor		
Purpuras		
Radiodermite		
Rhinophyma		
Syndrome mains-pieds		
Taches café-au-lait		
Ulcère de jambe		
Varices/varicosités		
Xérose cutanée		

VIII. 3. 2. Description clinique de la population d'étude

Soixante-dix-sept pourcent (77%), soit **161/207** des patients de notre population d'étude ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique** durant la période de suivi. Les EID sont présentés par familles et par molécules.

VIII. 3. 2. 1. Les inhibiteurs de l'EGFR (anti-EGFR)

Les **inhibiteurs de l'EGFR** prescrits dans le service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou sont représentés par **5 molécules** :

- le **cétuximab** et le **panitumumab** d'administration parentérale, en association à diverses molécules chimiothérapeutiques ;
- l'**erlotinib**, le **géfitinib** et le **lapatinib** d'administration orale en monothérapie.

Dans notre étude, **87** patients traités par les inhibiteurs de l'EGFR ont été enregistrés, représentant ainsi **42%** de l'ensemble de la population d'étude.

Parmi les 87 patients sous inhibiteurs de l'EGFR : **40** patients étaient sous **cétuximab**, **27** patients sous **erlotinib**, **16** patients sous **panitumumab**, **2** patients sous **géfitinib** et **2** patients sous **lapatinib**. (Figure. 8)

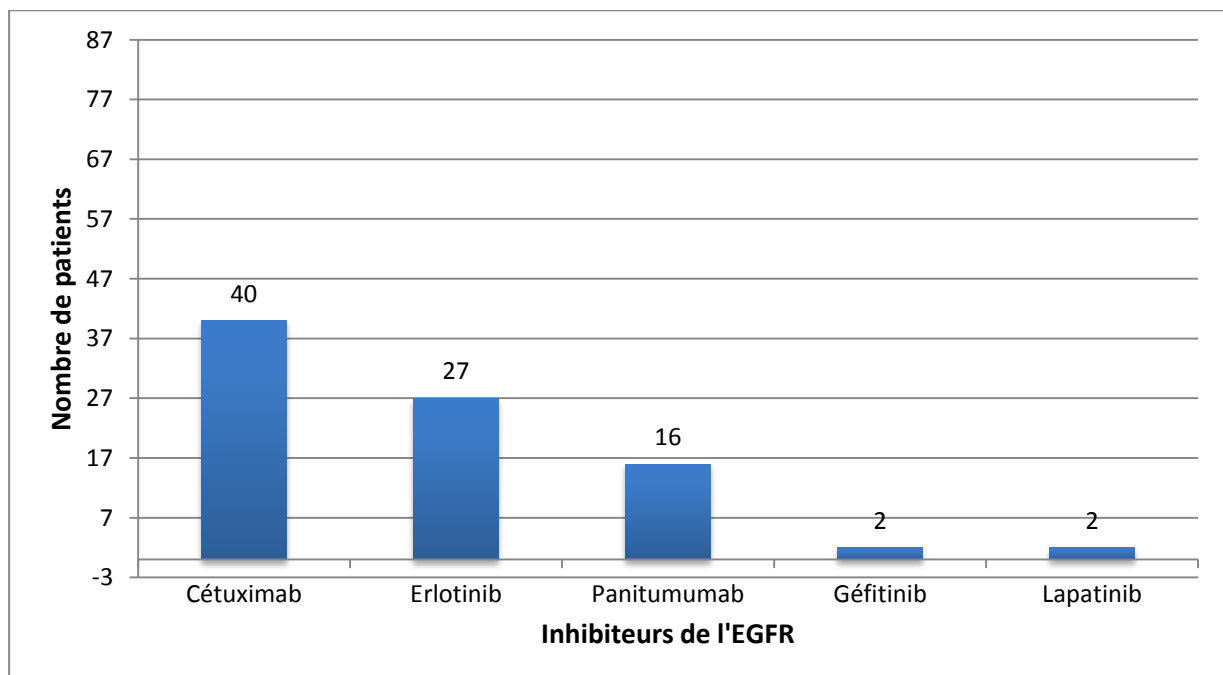


Figure. 8 Répartition des inhibiteurs de l'EGFR parmi la population d'étude.

Les inhibiteurs de l'EGFR ont été prescrits dans diverses indications : le **cétuximab** a été prescrit pour traiter des *cancers de la tête et du cou* dans 65% des cas, des *cancers colorectaux* dans 30% des cas et des *cancers de l'œsophage* dans 5% des cas. L'**erlotinib** a été prescrit pour traiter principalement des *cancers du poumon* (96%) et un *cholangiocarcinome des voies biliaires* (tumeur de KLATSKIN) dans un cas. Le **panitumumab** a été prescrit pour traiter des *cancers colorectaux* dans tous les cas. Le **géfitinib** a été utilisé chez 2 patients souffrant d'un *cancer du poumon*. Enfin, le **lapatinib** a été prescrit (en association à la capécitabine) chez 2 femmes pour traiter des *cancers du sein*.

Tableau. 12 Répartition des inhibiteurs de l'EGFR selon le cancer primitif dans la population d'étude.

Inhibiteurs EGFR	Nombre de patients (n=87)	Cancer primitif	Nombre (%)
Cétuximab	40	Tête et cou	26 (65)
		Colorectal	12 (30)
		Œsophage	02 (05)
Erlotinib	27	Poumon	26 (96)
		Tumeur de KLATSKIN	01 (04)
Panitumumab	16	Colorectal	16 (100)
Géfitinib	2	Poumon	02 (100)
Lapatinib	2	Sein	02 (100)

a) Cétuximab :

i. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue

Dans le groupe traité avec le cétuximab, 34 patients (85%) ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 13**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par un **rash acnéiforme** observé chez 82,5% des patients. 6,6 % des effets indésirables enregistrés étaient de **grade 3**.

Tableau. 13 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au cétuximab.

Effets indésirables dermatologiques : N = 34/40 (85%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Rash acnéiforme : 33 (82,5%)	Mucite : 20 (50%)	Paronychie : 08 (20%)	Alopécie : 10 (25%)
Xérose cutanée : 12 (30%)	Xérostomie : 14 (35%)	Anomalies unguéales : 03 (7,5%)	Hypertrichose : 10 (25%)
Prurit : 7 (17,5%)	Dysgueusie : 09 (22,5%)	Décoloration unguéale : 02 cas	Trichomégalie : 12 (30%)
Télangiectasies : 06 (15%)	Hémorragies muqueuses : 05 (12,5%)	Onycholyse : 01 cas	Texture anormale : 08 (20%)
Hyperpigmentation : 02 (5%)	Epistaxis: 05 (100%)		
Erythème facial : 02 (5%)	Gingivorragie : 01 cas (associé à une épistaxis)		
Rash maculo-papuleux : 01 (2,5%)	Dysphagie : 04 (10%)		

Les délais de survenue des effets indésirables du cétuximab font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 14 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au cétuximab.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Rash acnéiforme	n = 33	Mucite	n = 20	Paronychie	n = 08
Moyenne (Ecart-type)	29 (± 29,8)	Moyenne (Ecart-type)	35 (± 30,4)	Moyenne (Ecart-type)	75 (± 41,4)
Médiane	15	Médiane	30	Médiane	65
Intervalle	3 - 138	Intervalle	7 - 120	Intervalle	30 - 145
Xérose cutanée	n = 12	Xérostomie	n = 14	Autres onychopathies	n = 03
Moyenne (Ecart-type)	57 (± 38,9)	Moyenne (Ecart-type)	40 (± 24,3)	Moyenne (Ecart-type)	69 (± 37,8)
Médiane	33	Médiane	30	Médiane	60
Intervalle	12 - 120	Intervalle	15 - 100	Intervalle	37 - 111
Prurit	n = 07	Dysgueusie	n = 09	Hypertrichose	n = 10
Moyenne (Ecart-type)	58 (± 42,5)	Moyenne (Ecart-type)	34 (± 17,9)	Moyenne (Ecart-type)	126 (± 37,7)
Médiane	30	Médiane	30	Médiane	120
Intervalle	12 - 120	Intervalle	15 - 75	Intervalle	51 - 171
Télangiectasies	n = 06	Epistaxis	n = 05	Trichomégalie	n = 12
Moyenne (Ecart-type)	101 (± 43,2)	Moyenne (Ecart-type)	36 (± 27,2)	Moyenne (Ecart-type)	130 (± 34,7)
Médiane	97	Médiane	30	Médiane	145
Intervalle	60 - 165	Intervalle	15 - 81	Intervalle	60 - 171
Hyperpigmentation	n = 02	Dysphagie	n = 04	Alopécie	n = 10
Moyenne (Ecart-type)	80 (± 28,2)	Moyenne (Ecart-type)	41 (± 26,6)	Moyenne (Ecart-type)	89 (± 49)
Médiane	80	Médiane	39	Médiane	97
Intervalle	60 - 100	Intervalle	10 - 75	Intervalle	30 - 180
Erythème facial	n = 02			Texture anormale des cheveux	n = 08
Moyenne (Ecart-type)	75 (± 84,8)			Moyenne (Ecart-type)	116 (± 43,2)
Médiane	75			Médiane	108
Intervalle	15 - 135			Intervalle	51 - 180

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ Toxicité cutanée :

Une **éruption (ou rash) acnéiforme** (photo. 1) caractérisée par des lésions inflammatoires (papules et pustules folliculaires) sans lésions rétentionnelles était présente chez **82,5% (n = 33)** des patients. Ces éruptions acnéiformes atteignaient préférentiellement les régions séborrhéiques, principalement le visage (nez, joues, plis nasogéniens, menton, front et la région péri orale). Les autres localisations principales incluaient les épaules et le tronc, en particulier le décolleté et la partie supérieure du dos.

Parmi les 33 patients, **39,4% (n = 13)** ont présenté une éruption de **grade 1**, **48,5% (n = 16)** une éruption de **grade 2** et seulement **12,1% (n = 4)** une éruption de **grade 3**.

Cette éruption acnéiforme survenait en moyenne **29 jours (± 29,8)** après le début du cétuximab avec des extrêmes de 03 à 138 jours.

Les **prélèvements bactériologiques** réalisés chez 02 patients étaient revenus **négatifs**. Une biopsie cutanée effectuée chez 01 patient a montré un aspect de **péri folliculite suppurative**.

Le second effet indésirable cutané le plus fréquent était la **xérose cutanée** (photo. 2) observée chez **30% (n = 12)** patients. Elle était principalement d'intensité légère à modérée (**grades 1 et 2**) chez **83,3% (n = 10)** des patients et seulement **16,7% (n = 2)** des patients ont présenté une xérose sévère (**grade 3**).

Elle survenait en moyenne vers **57 jours (± 38,9)**, soit durant le **2^{ème} mois** de traitement avec des extrêmes allant de 12 à 120 jours.

Des **fissures cutanées** (photo. 3) douloureuses touchant principalement les doigts étaient observées chez **12,5% (n = 5)** des patients, qui par ailleurs avaient tous présenté une xérose cutanée. L'évolution était souvent favorable avec des soins émollients.

17,5% (n = 7) des patients rapportaient un **prurit** dont l'imputabilité était jugée « **possible** ». Ce prurit était de **grade 1** chez **28,6% (n = 2)** des patients et de **grade 2** chez **71,4% (n = 5)** des patients. Il survenait **58 jours (± 42,5)** après le début du traitement avec des extrêmes allant de 12 à 120 jours.

Des **télangiectasies** (photo. 4) étaient observées chez **15% (n = 6)** des patients. Elles étaient de **grade 1** et survenaient en moyenne au bout de **101 jours (± 43,2)** (de 60 à 165 jours). Aucune demande de traitement n'a été enregistrée.

- Effets indésirables cutanés du cétuximab -



Photo 1. Rash acnéiforme de grade 2



Photo 2. Xérose cutanée de grade 3



**Photo 3.
Fissures
pulpaies**



Photo 4. Télangiectasies du visage



Photo 5. Hyperpigmentation



Photo 6. Erythème facial

Enfin, des effets indésirables cutanés moins fréquents ont été observés tels qu'une **hyperpigmentation** (photo. 5) intéressant les zones photo exposées (visage et décolleté) dans **05% (n = 2)** des cas, un **érythème facial** (photo. 6) dans **05% (n = 2)** des cas et un **rash maculo-papuleux** de **grade 2** dans **2,5% (n = 1)** des cas étaient également observés.

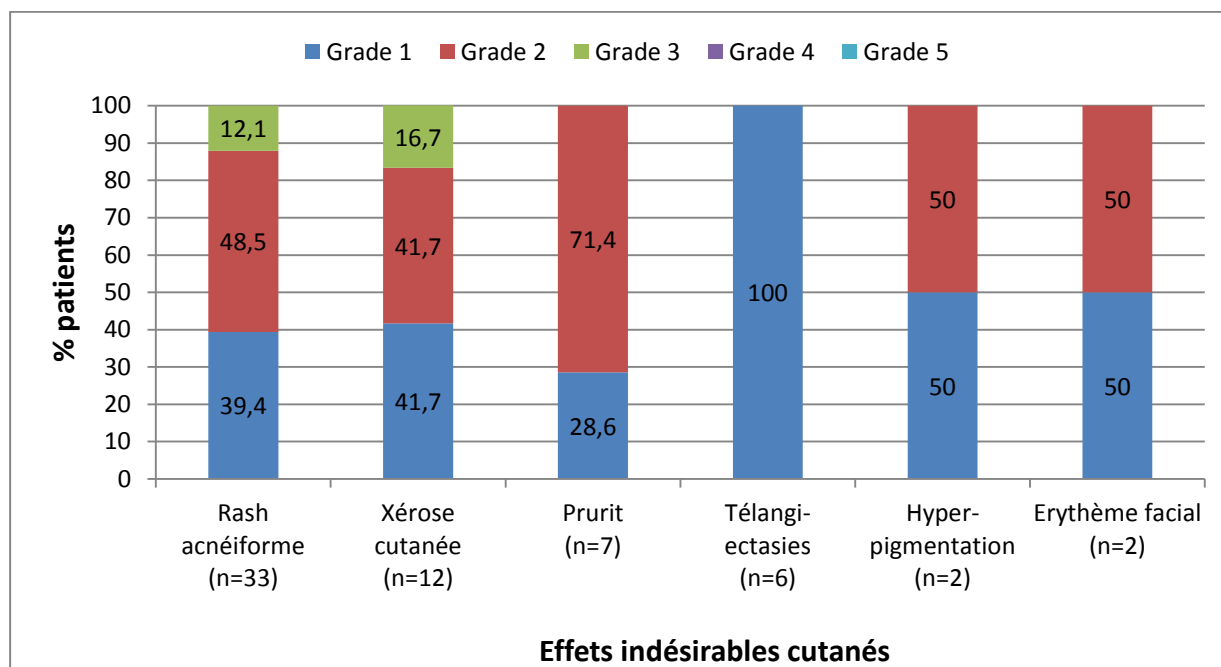
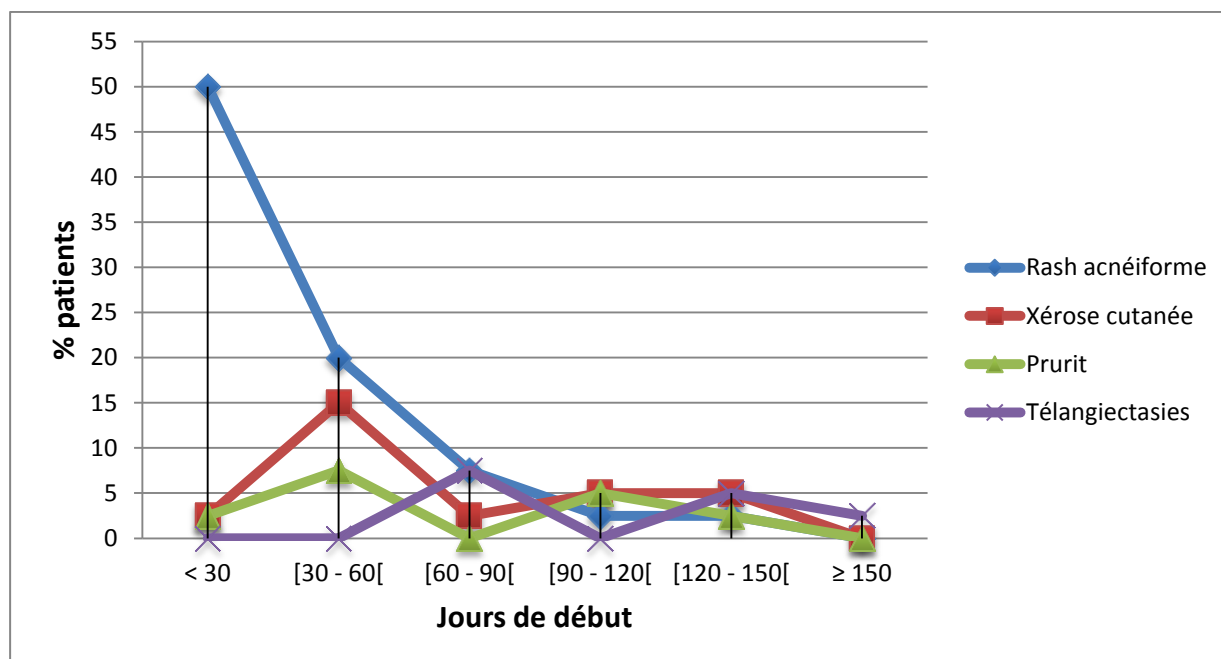


Figure. 9 Incidences des effets indésirables cutanés du cétuximab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 10 Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du cétuximab.

❖ Toxicité muqueuse

Cinquante pourcent (n = 20) des patients ont présenté des **mucites** (photos 7 - 12) dont l'imputabilité était jugée « **possible** ». Il s'agissait principalement de **lésions aphtoïdes** (ulcérations fibrineuses à bords érythémateux non surélevés, douloureuses, localisées à la base de la langue ou sur la muqueuse jugale ou labiale) dans 55% (n = 11) des cas, d'un **érythème muqueux** dans 30% (n = 6) des cas, d'**ulcérations endobuccales** dans 10% (n = 2) des cas et d'une **dysesthésie orale** dans 05% (n = 1).

Ces lésions étaient classées de **grade 1** dans 30% (n = 6) des cas, de **grade 2** dans 45% (n = 9) des cas et de **grade 3** dans 25% (n = 5) des cas. Elles étaient le plus souvent apparues après 1 mois de traitement à **35 jours** ($\pm 30,4$) avec des extrêmes allant de 7 à 120 jours.

Leur évolution était favorable avec la mise en place de règles hygiéno-diététiques et la réalisation de soins de bouche. Des récurrences étaient néanmoins observées pendant toute la durée du traitement.

Une **xérostomie** était observée chez 35% (n = 14). Elle était de **grade 1** dans 78,6% (n = 11) des cas et de **grade 2** dans 21,4% (n = 3) des cas et n'était pas accompagnée de retentissement sur la prise alimentaire. Elle était apparue en moyenne **40 jours** ($\pm 24,3$) après le début du traitement (de 15 à 100 jours).

22,5% (n = 9) des patients se plaignaient d'une **dysgueusie**, sans modifications de leurs habitudes alimentaires. Elle était de **grade 1** dans 55,6% (n = 5) et de **grade 2** dans 44,4% (n = 4) des cas. Son délai de survenue était en moyenne de **34 jours** ($\pm 17,9$) (de 15 à 75 jours).

Des **hémorragies muqueuses** ont été enregistrées chez 12,5% (n = 5) des patients, caractérisées par la survenue d'une **épistaxis**, observée chez tous les patients et associée à des **gingivorragies** dans 01 cas.

L'épistaxis était liée à la présence d'**érosions de la muqueuse nasale** dans un cas. Dans la très grande majorité des cas, l'épistaxis était de petite abondance et ne nécessitait aucune intervention. Elles survenaient en moyenne après **1 mois** de traitement (de 15 à 81 jours).

Enfin, une **dysphagie** était rapportée par 10% (n = 4) des patients durant le traitement.

- Effets indésirables muqueux du cétuximab -



Photos 7 et 8.

Mucite de grade 2 :

Lésions aphtoïdes

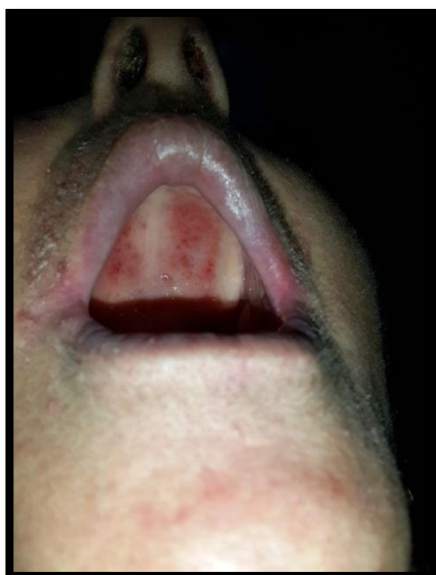


Photo 9.

Mucite de grade 2 :

Erythème muqueux

Photo 10.

Mucite de grade 3 :

Ulcérations (langue et lèvres)



Photos 11 et 12.

Mucite de grade 3 :

Erosions buccales



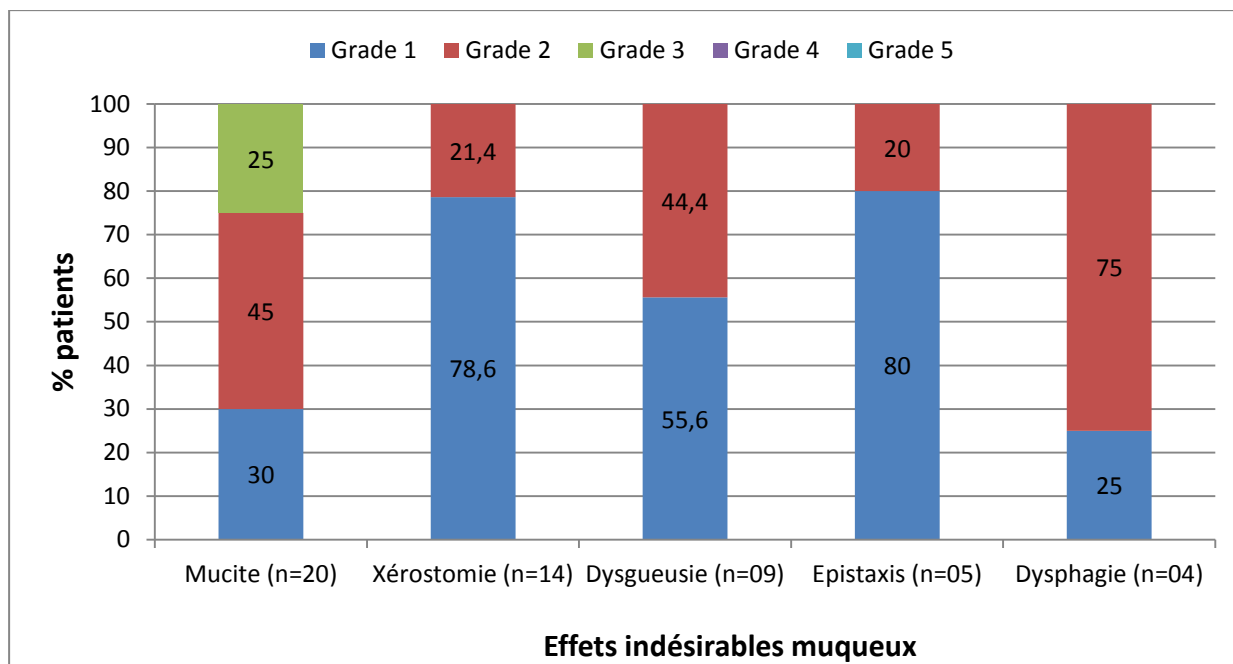
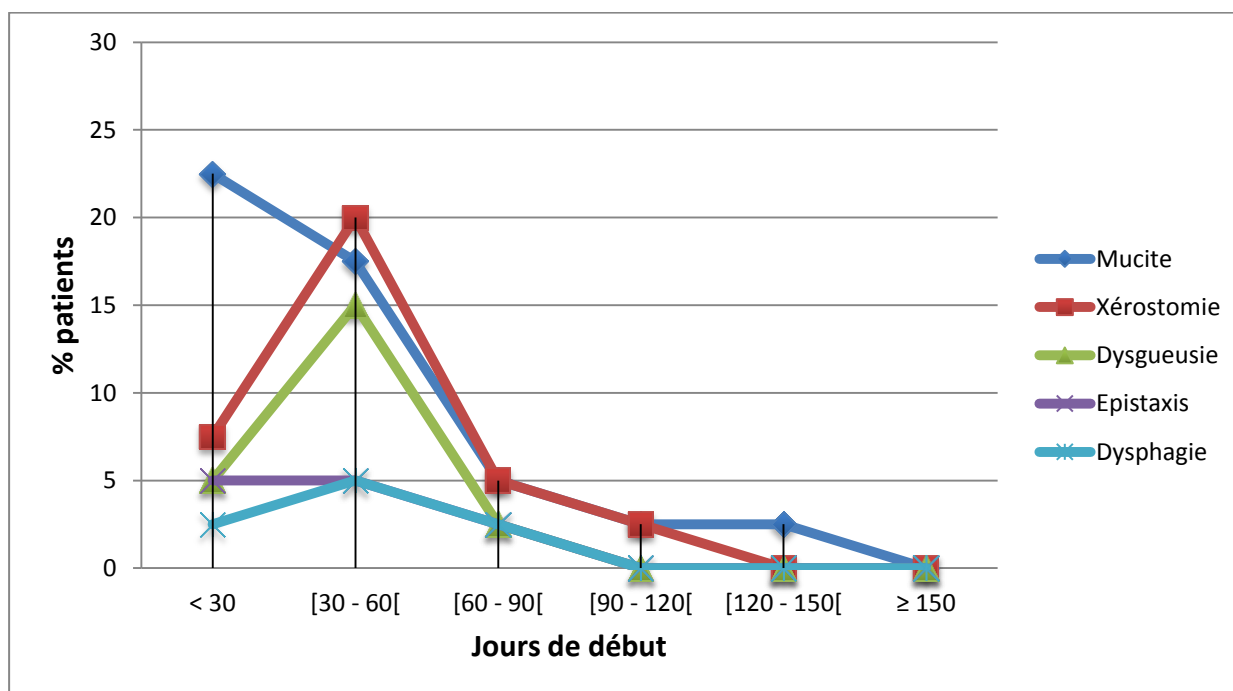


Figure. 11 Incidences des effets indésirables muqueux du cétuximab selon leurs grades de sévérité



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 12 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du cétuximab

❖ Toxicité des phanères

Des **Paronychies** (photo. 13) étaient observées chez **20% (n = 8)** des patients. L'imputabilité du cétuximab était « **certaine** » dans **02 cas** et « **possible** » dans **06 cas**. Elles atteignaient principalement les doigts et étaient associées à la présence de **granulome pyogénique** dans **05% (n = 2)** des cas. Elles étaient classées à égalité entre **grades 1** et **2**.

Elles survenaient en moyenne au cours du **3^{ème} mois (75 jours ± 41,4)** avec des extrêmes de 30 à 145 jours. L'évolution était lentement favorable avec la prescription de topiques antibiotiques et antifongiques. Pour 02 patients présentant un granulome pyogénique, un traitement par dermocorticoïde de classe 4 (très puissant) était nécessaire permettant une régression des lésions en deux mois.

Une **onycholyse** distale des ongles des doigts (photo. 14) était présente chez **2,5% (n=1)** des patients. L'imputabilité était jugée « **possible** » en raison de l'association du docétaxel au cétuximab. Elle survenait à **37 jours** de traitement et avait tendance à s'étendre aux autres doigts. Par ailleurs, une **décoloration de l'ongle** du 3^{ème} doigt chez le patient précédent et un autre patient ont été observées.

L'**alopécie** était observée chez **25% (n=10)** des patients. Elle était de **grade 1** dans **20% (n=2)** des cas et de **grade 2** dans **80% (n=8)** des cas. Le délai moyen de survenue était de **89 jours (± 49)** avec des extrêmes entre 30 et 180 jours.

Enfin, diverses anomalies de la croissance pileaire ont été observées. Une **hypertrichose** était présente chez **25% (n=10)** des patients (photos. 15, 16). Bien qu'elle était de **grade 1** chez la majorité des patients, elle s'accompagnait d'une gêne chez les patients de sexe féminin au regard de l'atteinte très fréquente du visage. Elle survenait en moyenne à **126 jours (± 37,7)** (de 51 à 171 jours).

Une **trichomégalie** (photo. 17) était observée chez **30% (n=12)** des patients avec un délai de survenue moyen de **130 jours (± 34,7)** avec des extrêmes entre 60 et 171 jours. Aucune complication oculaire n'a été relevée.

Des **anomalies de la texture des cheveux**, devenant **frisés et secs** étaient présentes chez **20% (n=8)** des patients, survenant en moyenne à **116 jours (± 43,2)** (de 51 à 180 jours).

- Effets indésirables phanériens du cétuximab -



Photo 13. Paronychie de grade 2

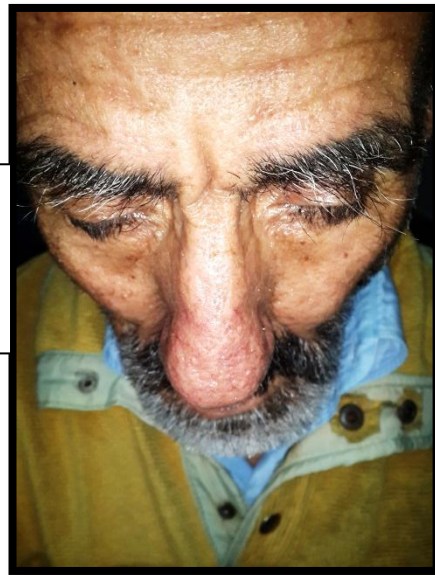


**Photo 14. Onycholyse distale débutante
avec décoloration de l'ongle**



Photo 15. Hypertrichose faciale

**Photo 16.
Hypertrichose
des sourcils**



**Photo 17.
Trichomégalie
ciliaire**

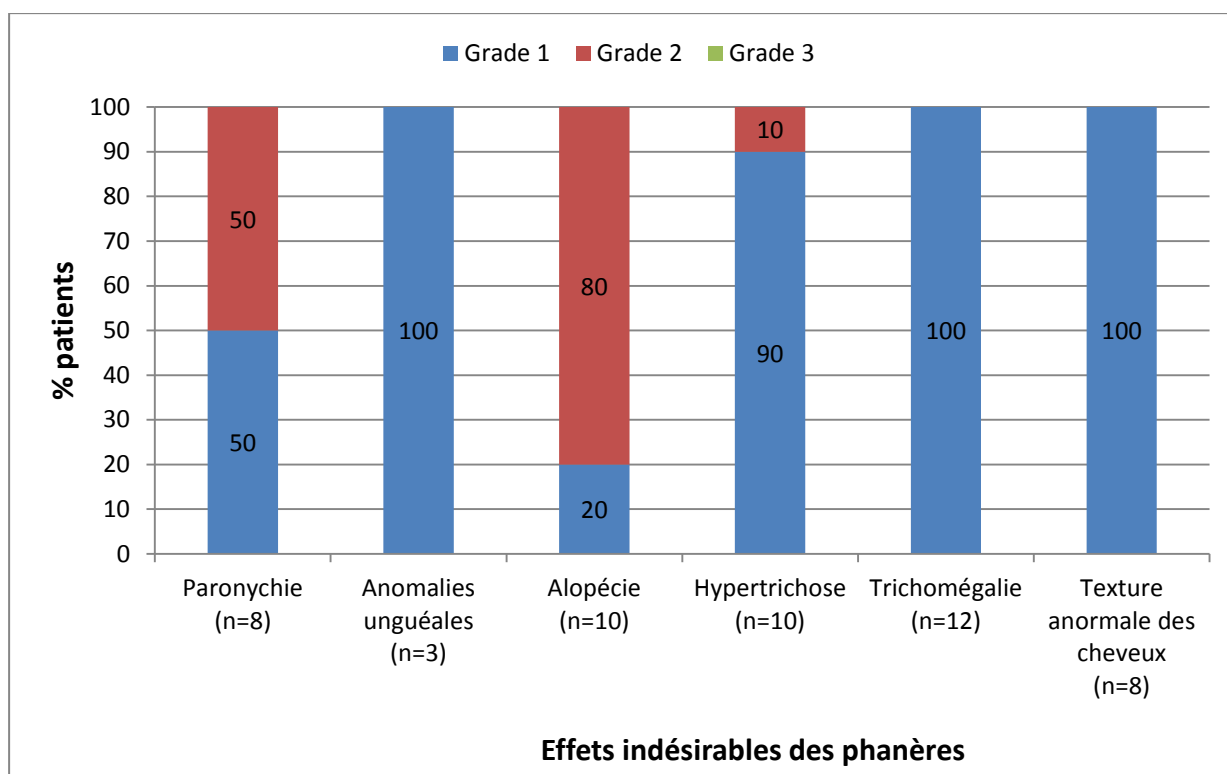
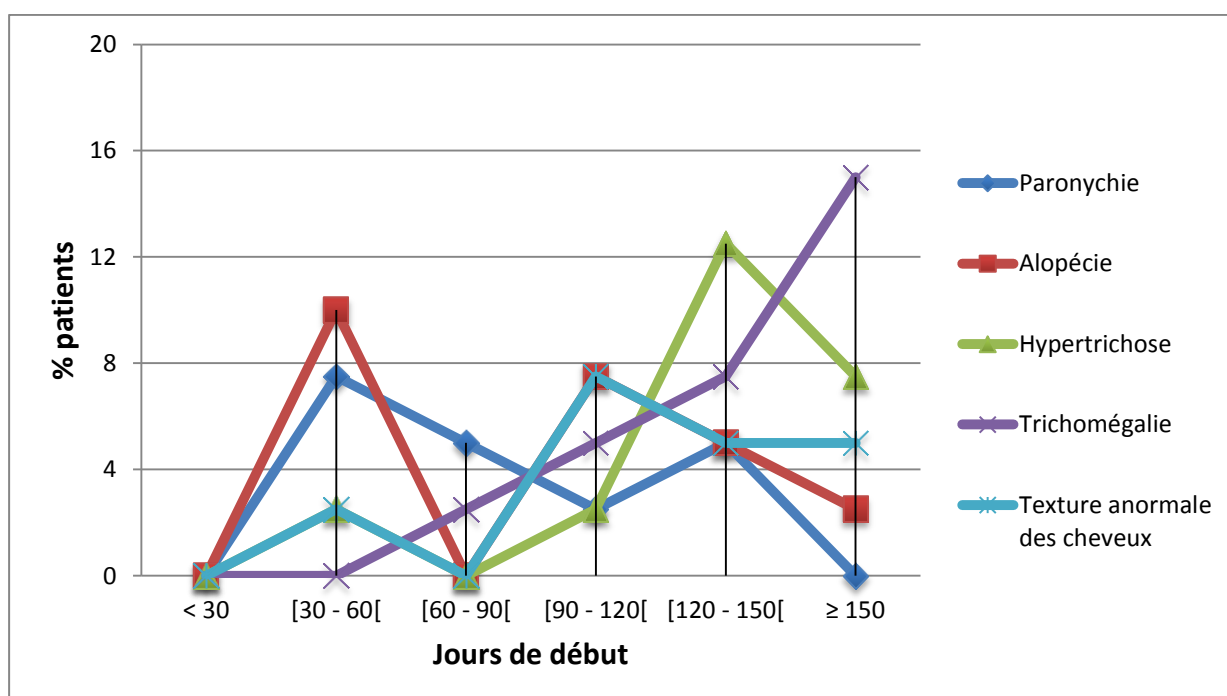


Figure. 13 Incidences des effets indésirables des phanères du cétuximab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 14 Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du cétuximab

ii. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe

❖ Toxicité cutanée

Parmi les patients ayant développé un **rash acnéiforme**, la **moyenne d'âge** était de **56,4 ans** ($\pm 11,4$), la **médiane** à **56 ans** avec des extrêmes entre 38 et 79 ans. **63,6% (n=21)** étaient des **hommes** et **36,4% (n=12)** des **femmes**.

La **xérose cutanée** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **58,7 ans** ($\pm 11,6$) avec une **médiane** à **58,5 ans** et des extrêmes de 40 à 78 ans. La proportion des hommes était de **58,3 % (n=7)** et celle des femmes de **41,7% (n=5)**.

Le **prurit** concernait une population d'**âge moyen** autour de **60,8** ($\pm 10,3$) avec une **médiane** à **63 ans** et des extrêmes de 41 à 75 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **71,4% des cas (n=5)** et les **femmes** dans **28,6%(n=6)**.

Les patients ayant eu des **télangiectasies** avaient une **moyenne d'âge** de **63,8 ans** ($\pm 8,9$), une **médiane** à **63,5 ans** avec des extrêmes de 52 à 79 ans. Elles concernaient les patients **hommes** dans **83,3% des cas (n=5)** contre seulement **16,7% des femmes (n=1)**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables cutanés et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 15 Répartition des effets indésirables cutanés du cétuximab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques		Effets indésirables cutanés							
		Rash acnéiforme		Xérose cutanée		Prurit		Télangiectasies	
Patients, Nb (%)		33 (82,5)		12 (30)		07 (17,5)		06 (15)	
		Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans moyenne, (Ecart-type)		56,4	61,4	58,7	56,7	60,8	56,5	63,8	56,1
		(±11,4)	(±11,3)	(±11,6)	(±11,5)	(±10,3)	(±11,7)	(±8,9)	(±11,6)
Valeur p		p = 0.304		p = 0.614		p = 0.377		p = 0.134	
Sexe, Nb (%)									
Hommes		21 (63,6)		07 (58,3)		05 (71,4)		05 (83,3)	
Femmes		12 (36,4)		05 (41,7)		02 (28,6)		01 (16,7)	
Valeur p		p = 0.308		p = 0.888		p = 0.497		p = 0.206	

❖ Toxicité muqueuse

La **mucite** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **57,9 ans ($\pm 12,8$)** avec une **médiane** à **58 ans** et des extrêmes de 38 à 79 ans. La proportion des hommes était de 55 % (**n=11**) et celle des femmes de 45%(**n=9**).

Parmi les patients ayant développé une **xérostomie**, la **moyenne d'âge** était de **58,5 ans (± 12)**, la **médiane** à **58,5 ans** avec des extrêmes entre 38 et 79 ans. **57,1% (n=8)** étaient des **hommes** et **42,9% (n=6)** des **femmes**.

La **dysgueusie** concernait une population d'âge **moyen** autour de **59,5 ($\pm 11,1$)** avec une **médiane** à **63 ans** et des extrêmes de 40 à 78 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **44,4%** des cas (**n=4**) et les **femmes** dans **55,6%(n=5)**.

Les patients ayant eu des **épistaxis** avaient une **moyenne d'âge** de **57,6 ans ($\pm 7,5$)**, une **médiane** à **54 ans** avec des extrêmes de 49 à 66 ans. Elles concernaient les patients **hommes** dans **60%** des cas (**n=3**) contre **40%** de **femmes (n=2)**.

La **dysphagie** a atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **60,2 ans ($\pm 16,7$)** avec une **médiane** de **62,5 ans** et des extrêmes entre 38 et 78 ans. Les **hommes et les femmes** étaient atteints de **manière égale**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables muqueux et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 16 Répartition des effets indésirables muqueux du cétuximab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux									
	Mucite		Xérostomie		Dysgueusie		Epistaxis		Dysphagie	
Patients, Nb (%)	20 (50)		14 (35)		09 (22,5)		05 (12,5)		04 (10)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans										
moyenne,	57,9	56,7	58,5	56,6	59,5	56,6	57,6	57,2	60,2	57
(Ecart-type)	($\pm 12,8$)	($\pm 10,2$)	($\pm 12,0$)	($\pm 11,3$)	($\pm 11,1$)	($\pm 11,6$)	($\pm 7,5$)	(± 12)	($\pm 16,7$)	(± 11)
Valeur p	p = 0.756		p = 0.641		p = 0.515		p = 0.955		p = 0.598	
Sexe, Nb (%)										
Hommes	11 (55)		08 (57,1)		04 (44,4)		03 (60)		02 (50)	
Femmes	09 (45)		06 (42,9)		05 (55,6)		02 (40)		02 (50)	
Valeur p	p = 0.519		p = 0.787		p = 0.279		p = 1.000		p = 0.667	

❖ Toxicité des phanères

Parmi les patients ayant développé une **paronychie**, la **moyenne d'âge** était de **57,1 ans** ($\pm 11,8$), la **médiane** à **56 ans** avec des extrêmes entre 38 et 78 ans. Les **hommes** et les **femmes** étaient atteints de **manière égale**.

L'**alopécie** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **56,5 ans** ($\pm 11,3$) avec une **médiane** à **56,5 ans** et des extrêmes de 40 à 79 ans. La proportion des hommes était de **70 %** ($n=7$) et celle des femmes de **30%**($n=3$).

L'**hypertrichose** concernait une population d'**âge moyen** autour de **57,1** ($\pm 14,4$) avec une **médiane** à **59,5 ans** et des extrêmes de 38 à 78 ans. Les **hommes** et les **femmes** étaient concernés de **manière égale**.

Les patients ayant eu une **trichomégalie** avaient une **moyenne d'âge** de **60,3 ans** (± 12), une **médiane** à **60,5 ans** avec des extrêmes de 38 à 78 ans. Elle concernait les patients **hommes** dans **58,3%** des cas ($n=7$) contre **41,7%** des **femmes** ($n=5$).

Les **anomalies de texture des cheveux** ont atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **54,6 ans** ($\pm 14,1$) avec une **médiane** de **55 ans** et des extrêmes entre 38 et 78 ans. **62,5%** des **hommes** ($n=5$) étaient atteints contre **37,5%** de **femmes** ($n=3$).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables des phanères et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 17 Répartition des effets indésirables phanériens du cétuximab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables des phanères									
	Paronychie		Alopécie		Hypertrichose		Trichomégalie		Texture anormale	
Patients, Nb (%)	08 (20)		10 (25)		10 (25)		12 (30)		08 (20)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans										
moyenne,	57,1	57,3	56,5	57,6	57,1	57,4	60,3	56	54,6	58
(Ecart-type)	($\pm 11,8$)	(± 11)	($\pm 11,3$)	(± 11)	($\pm 14,4$)	(± 10)	(± 12)	(± 11)	($\pm 14,1$)	(± 10)
Valeur p	p = 0.957		p = 0.797		p = 0.944		p = 0.284		p = 0.464	
Sexe, Nb (%)										
Hommes	04 (50)		07 (70)		05 (50)		07 (58,3)		05 (62,5)	
Femmes	04 (50)		03 (30)		05 (50)		05 (41,7)		03 (37,5)	
Valeur p	p = 0.519		p = 0.456		p = 0.456		p = 0.888		p = 0.872	

b) Erlotinib :

i. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue

Dans le groupe traité par l'erlotinib, **24 (88,9%)** patients ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 18**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par un **rash acnéiforme** présent chez **81,5% (n=22)** des patients. **8,4%** des effets indésirables enregistrés étaient de **grade 3**.

Tableau. 18 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés à l'erlotinib.

Effets indésirables dermatologiques : N = 24/27 (88,9%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Rash acnéiforme : 22 (81,5%)	Mucite : 08 (29,6%)	Paronychie : 07 (25,9%)	Hypertrichose : 04 (14,8%)
Xérose cutanée : 09 (33,3%)	Xérostomie : 10 (37%)	Onycholyse : 04 (14,8%)	Trichomégalie : 04 (14,8%)
Prurit : 09 (33,3%)	Dysgueusie : 10 (37%)		
Hyperpigmentation : 03 (11,1%)	Dysphagie : 05 (18,5%)		Texture anormale : 06 (22,2%)
Eruption eczématiforme : 03 (11,1%)			
Télangiectasies : 02 (7,4%)			
Erythème facial : 01 (3,7%)			

Les délais de survenue des effets indésirables de l'erlotinib font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 19 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés à l'erlotinib.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Rash acnéiforme	n = 22	Mucite	n = 08	Paronychie	n = 07
Moyenne (Ecart-type)	08 (± 4,6)	Moyenne (Ecart-type)	31 (± 28,1)	Moyenne (Ecart-type)	59 (± 49,8)
Médiane	07	Médiane	22,5	Médiane	45
Intervalle	2–21	Intervalle	7–90	Intervalle	15 - 140
Xérose cutanée	n = 09	Xérostomie	n = 10	Onycholyse	n = 04
Moyenne (Ecart-type)	47 (± 27,2)	Moyenne (Ecart-type)	25 (± 19,8)	Moyenne (Ecart-type)	138 (± 33,2)
Médiane	51	Médiane	18	Médiane	135
Intervalle	7 – 97	Intervalle	7 - 60	Intervalle	105 - 180
Prurit	n = 09	Dysgueusie	n = 10	Hypertrichose	n = 04
Moyenne (Ecart-type)	49 (± 27,0)	Moyenne (Ecart-type)	36 (± 38,3)	Moyenne (Ecart-type)	112 (± 28,7)
Médiane	45	Médiane	30	Médiane	105
Intervalle	7– 97	Intervalle	7 - 141	Intervalle	90 - 150
Hyperpigmentation	n = 03	Dysphagie	n = 05	Trichomégalie	n = 04
Moyenne (Ecart-type)	87 (± 11,2)	Moyenne (Ecart-type)	47 (± 34,9)	Moyenne (Ecart-type)	125 (± 32,7)
Médiane	90	Médiane	45	Médiane	135
Intervalle	75 - 97	Intervalle	12 - 90	Intervalle	81 - 150
Eruption eczématiforme	n = 03			Texture anormale des cheveux	n = 06
Moyenne (Ecart-type)	30 (± 34,2)			Moyenne (Ecart-type)	107 (± 27,6)
Médiane	15			Médiane	105
Intervalle	7 - 70			Intervalle	81 - 150
Télangiectasies	n = 02				
Moyenne (Ecart-type)	147 (± 109,6)				
Médiane	147,5				
Intervalle	70 - 225				

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ Toxicité cutanée :

Plus de quatre-vingt-et-un pourcent (n=22) des patients du groupe de patients traités par l'erlotinib ont développé une **éruption acnéiforme** dont les caractéristiques étaient similaires à celles des patients traités par cétuximab.

Parmi les 22 patients, **40,9% (n=9)** ont présenté une éruption de **grade 1**, **45,5% (n=10)** une éruption de **grade 2** et seulement **13,6% (n=3)** une éruption de **grade 3**.

Cette éruption acnéiforme survenait en moyenne **08 jours (± 4,6)** après le début de l'erlotinib avec parfois un **début très précoce à 02 jours** allant jusqu'à 21 jours.

Ces patients recevaient le même traitement qui était administré aux patients sous cétuximab, en fonction du grade de sévérité de l'éruption.

La **xérose cutanée** était observée chez **33,3% (n=9)** des patients. Elle était de **grade 1** dans 1/3 des cas, de **grade 2** chez 1/3 des patients et de **grade 3** dans 1/3 des cas.

Elle survenait, comme avec le cétuximab, vers le **2^{ème} mois**, en moyenne à **47 jours (± 27,2)** avec des extrêmes allant de 7 à 97 jours.

Des **fissures** douloureuses des mains étaient apparues chez **11,1% (n=3)** des patients. Elles ont été traitées également avec des émoullients.

Un **prurit** était rapporté chez **33,3% (n=9)** des patients. Il était de **grade 1** dans **22,2% (n=2)** des cas, de **grade 2** dans **66,6% (n=6)** des cas et de **grade 3** dans **11,1% (n=1)** des cas. Il survenait **49 jours (± 27)** après le début du traitement avec des extrêmes allant de 7 à 97 jours.

Une **hyperpigmentation**, en particulier du visage, était apparue chez **11,1% (n=3)**. Elle était classée de **grade 1**. La durée moyenne de survenue était de **87 jours (±11,2)** (de 75 à 97 jours).

Des **lésions eczématiformes** ont été observées chez **11,1% (n=3)** des patients (**photo. 19**). Elles siégeaient exclusivement aux mains. Leur apparition avait lieu en moyenne à **30 jours (± 34,2)** avec des extrêmes entre 7 et 70 jours.

Des effets indésirables plus rares, tels que des **télangiectasies** chez **7,4% (n=2)** des patients et un **érythème facial** chez **3,7% (n=1)** des patients ont également été observés.

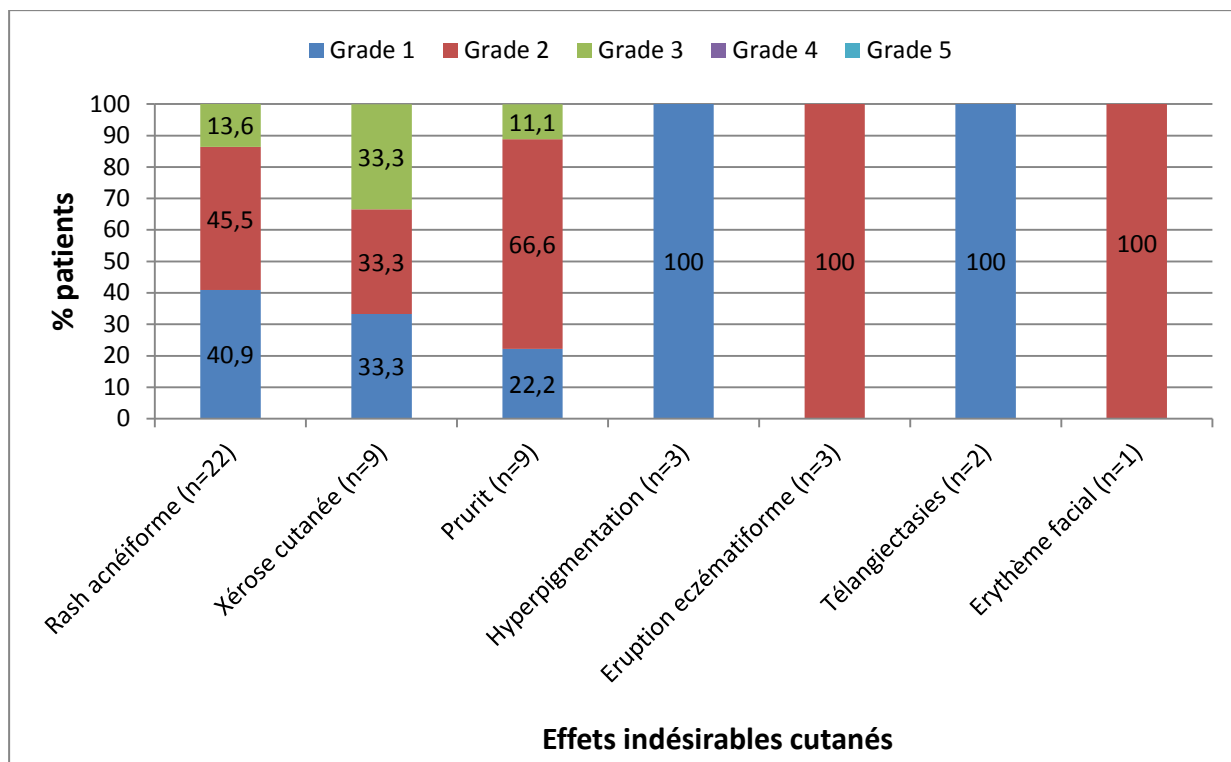
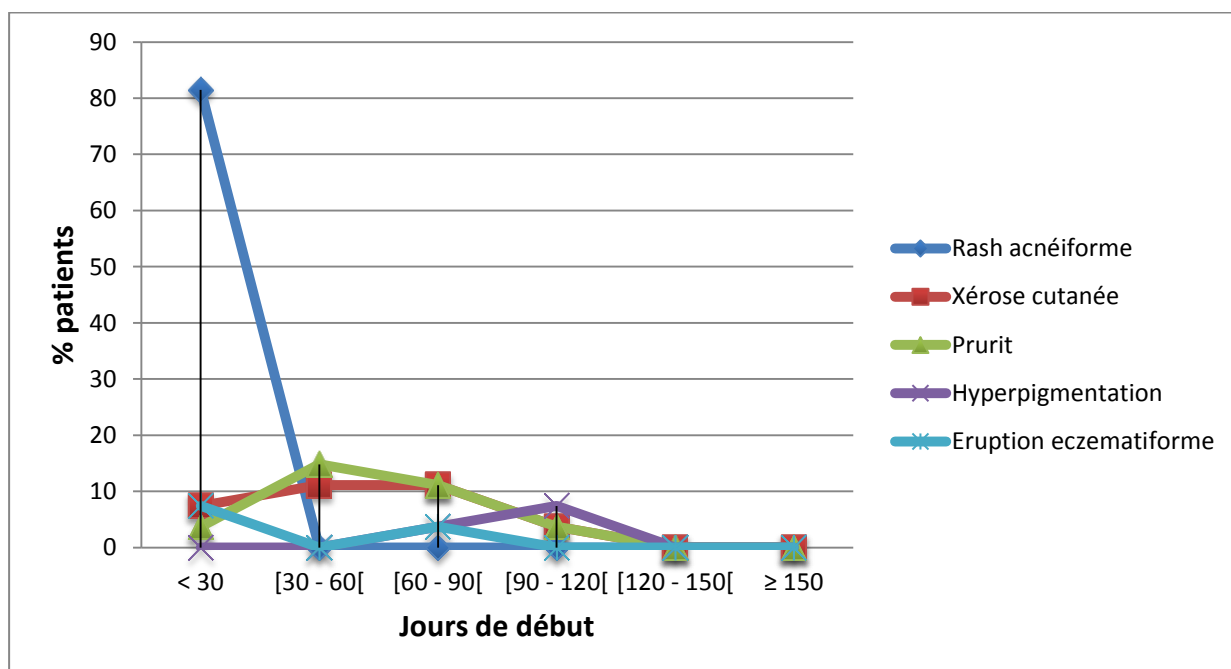


Figure. 15 Incidences des effets indésirables cutanés de l’erlotinib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l’incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 16 Chronologie d’apparition des effets indésirables cutanés de l’erlotinib.

❖ Toxicité muqueuse

Presque trente pourcent des patients (n=8) ont présenté des **mucites**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **05 cas (62,5%)** et d'un **érythème muqueux** dans **03 cas (37,5%)**.

Ces lésions étaient classées de **grade 1** chez **05 patients (62,5%)**, de **grade 2** chez **02 patients (25%)** et de **grade 3** chez **01 patient (12,5%)**. Elles étaient apparues en moyenne à **31 jours ($\pm 28,1$)** avec une **médiane** à **22,5 jours** et des extrêmes entre 7 et 90 jours. Elles répondaient aux mêmes règles de traitement. Les récurrences étaient aussi fréquentes.

Une **xérostomie** était observée chez **10 patients (37%)**. Elle était de **grade 1** chez **08 patients (80%)** et de **grade 2** chez **02 patients (20%)** sans retentissement sur la prise alimentaire. Elle était apparue en moyenne après **25 jours ($\pm 19,8$)** (de 7 à 60 jours).

De même, **37%** des patients (n=10) se plaignaient d'une **dysgueusie**, sans modifications des habitudes alimentaires. Elle était de **grade 1** chez **08 patients (80%)** et de **grade 2** chez **02 patients (20%)**. Elle survenait en moyenne à **36 jours ($\pm 38,3$)** (de 7 à 141 jours).

Enfin, **18,5%** des patients (n=5) ont rapporté une **dysphagie** durant le traitement. La dysphagie était de **grade 1** chez **03 patients (60%)**, de **grade 2** chez **01 patient (20%)** et de **grade 3** chez **01 patient (20%)**. Le délai moyen d'apparition était de **74 jours ($\pm 34,9$)** (de 12 à 90 jours).

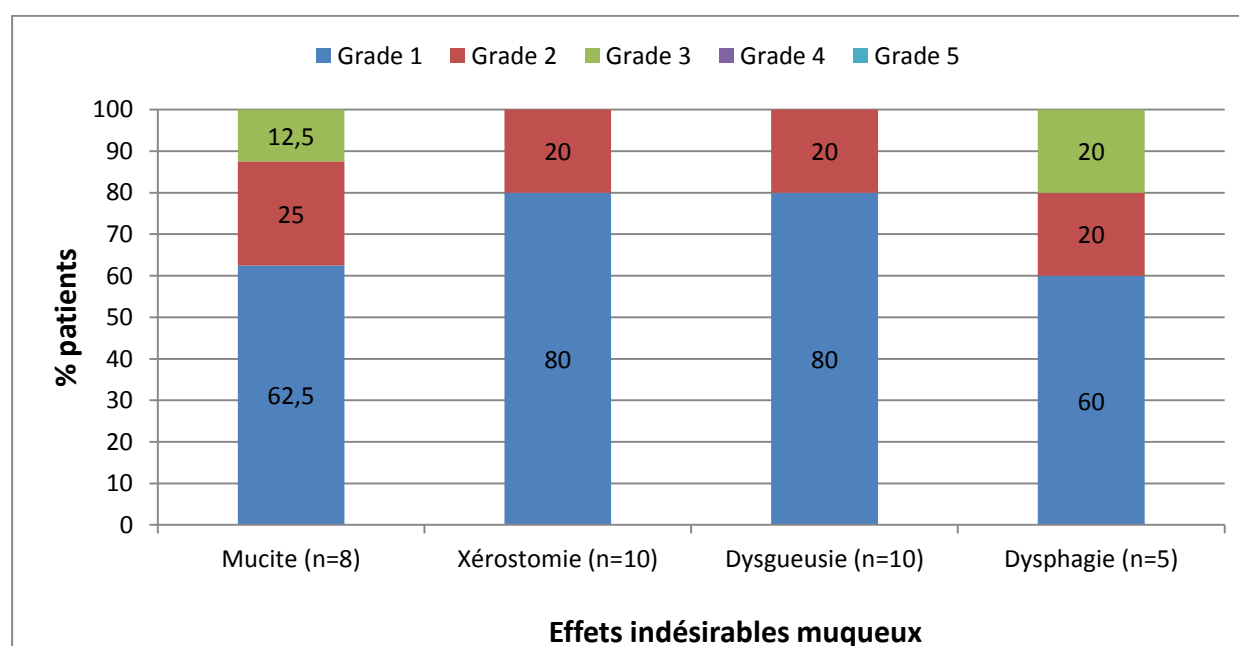
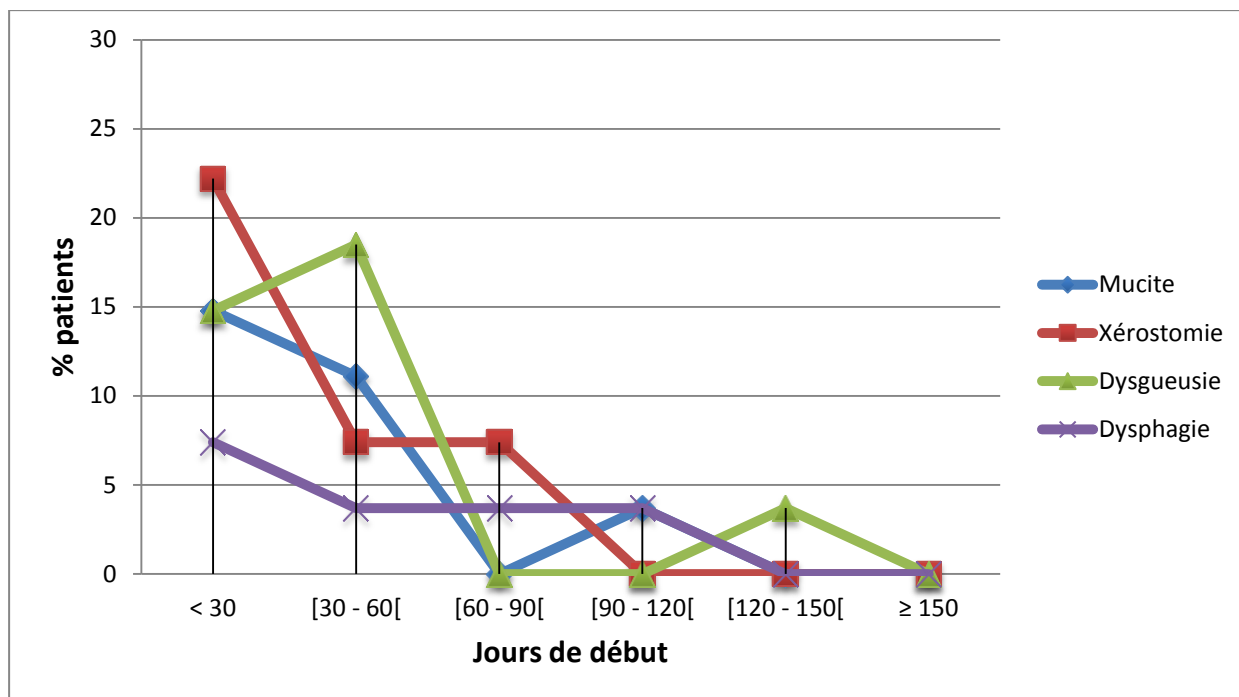


Figure. 17 Incidences des effets indésirables muqueux de l'erlotinib selon leurs grades de sévérité



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 18 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux de l'erlotinib.

❖ Toxicité des phanères

Des **Paronychies** étaient présentes chez **25,9% (n=7)** des patients. Elles atteignaient principalement les doigts et étaient associées à la présence de **granulome pyogénique** dans **11,1% (n=3)** des cas (**photo. 20**). Les paronychies étaient classées de **grade 1** dans **57,1% (n=4)** des cas et de **grade 2** dans **42,9% (n=3)**.

Elles survenaient en moyenne vers **59 jours ($\pm 49,8$)** avec des extrêmes de 15 à 140 jours. Les lésions répondaient aux mêmes traitements administrés aux patients du groupe cétuximab.

Une **onycholyse** distale des ongles des doigts était présente chez **14,8% (n=4)** des patients dont un avait également une atteinte des ongles des pieds. Elles étaient classées à égalité entre **grades 1** et **2**. Elle survenait à **138 jours ($\pm 33,2$)** (de 105 à 180 jours).

Enfin, une **hypertrichose** était présente chez **14,8% (n=4)** des patients. Elle était de **grade 1** dans **75% (n=3)** et de **grade 2** dans **25% (n=1)**. Elle survenait en moyenne à **112 jours ($\pm 28,7$)** (de 90 à 150 jours).

Une **trichomégalie** était observée également chez **14,8% (n=4)** des patients avec un délai de survenue moyen de **125 jours ($\pm 32,7$)** et des extrêmes entre 81 et 150 jours.

Des **anomalies de la texture des cheveux** (photo. 21) étaient présentes chez **22,2% (n=6)** des patients, survenant en moyenne à **107 jours ($\pm 27,6$)** (de 81 à 150 jours).

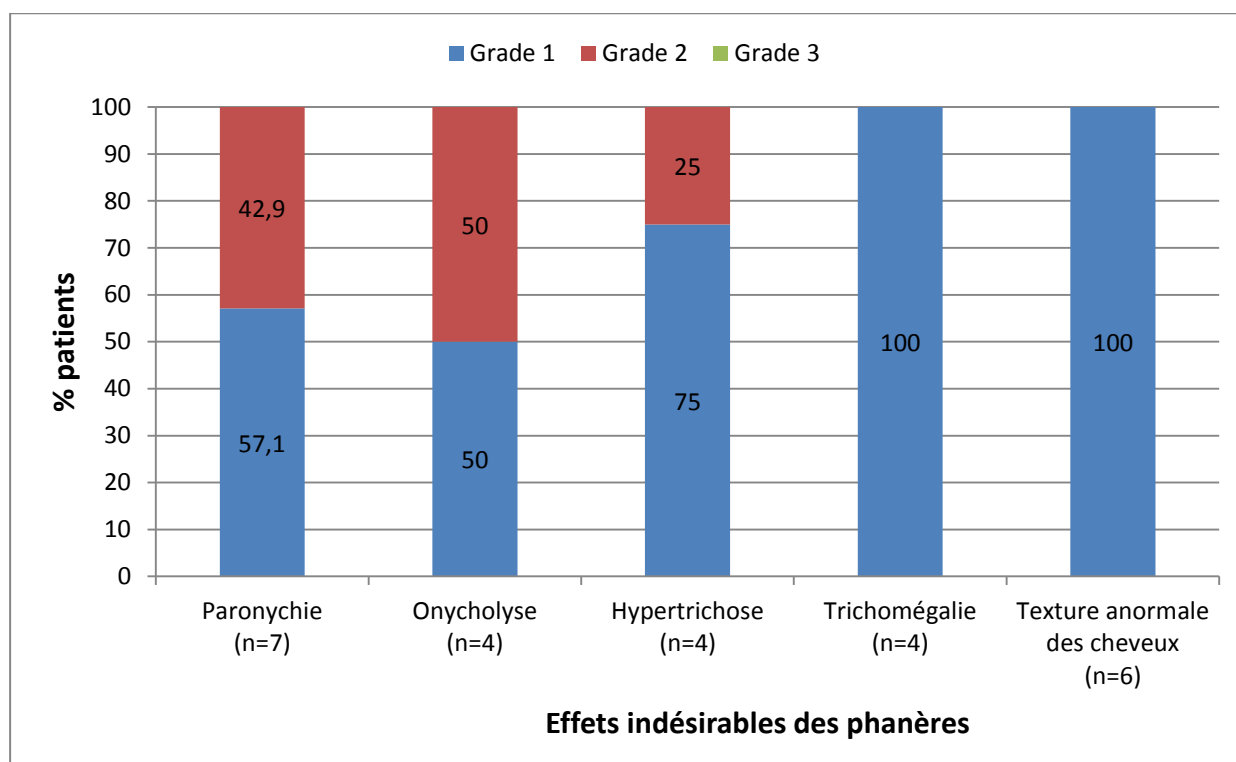
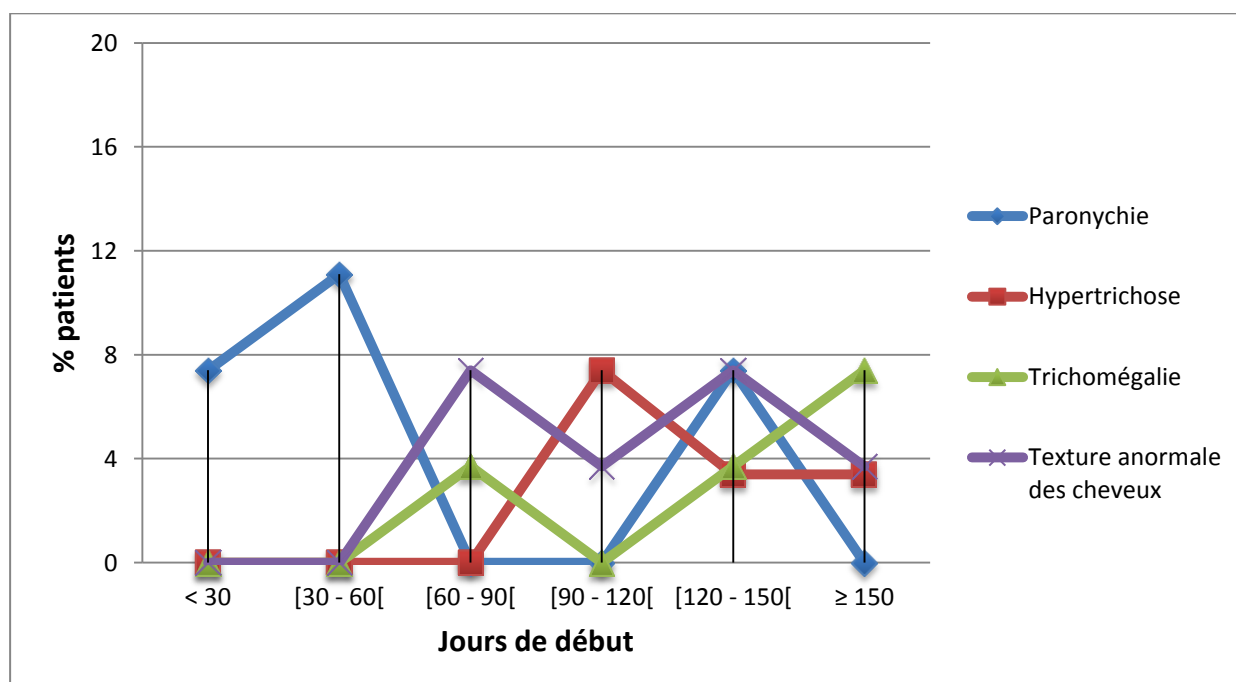


Figure. 19 Incidences des effets indésirables des phanères de l’erlotinib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l’incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 20 Chronologie d’apparition des effets secondaires des phanères de l’erlotinib.

- Effets indésirables dermatologiques de l'erlotinib -



Photo 18. Rash acnéiforme de grade 3 respectant le haut du dos, zone ayant subi une radiothérapie antérieure



Photo 19. Lésions eczématiformes des mains

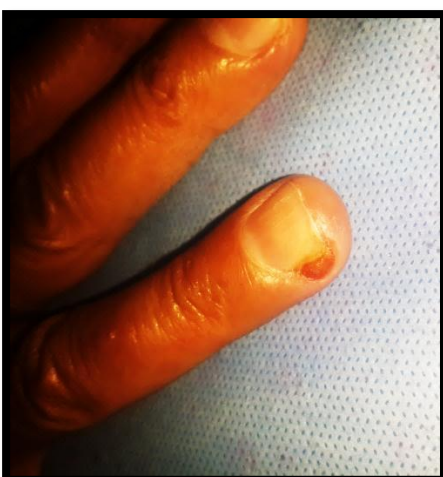


Photo 20. Paronychie de grade 2 avec lésions granulome pyogénique-like



Photo 21. Anomalies de texture des cheveux : cheveux secs, frisés et difficiles à coiffer

ii. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe

❖ Toxicité cutanée

Parmi les patients ayant développé un **rash acnéiforme**, la **moyenne d'âge** était de **71,4 ans** ($\pm 8,9$), la **médiane** à **73,5 ans** avec des extrêmes entre 47 et 82ans. Le rash acnéiforme touchait **90,9% (n=20)** des **hommes** et seulement **9,1% (n=02)** des **femmes**.

La **xérose cutanée** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **68,7 ans** ($\pm 9,7$) avec une **médiane** à **72 ans** et des extrêmes de 46 à 80 ans. La proportion des hommes était de **88,9% (n=9)** et celle des femmes de **11,1% (n=1)**.

Le **prurit** concernait une population d'**âge moyen** autour de **70,8** ($\pm 10,4$) avec une **médiane** à **74 ans** et des extrêmes de 46 à 80 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **88,9%** des cas (**n=9**) et les **femmes** dans **11,1% (n=1)**.

Les patients ayant présenté une **hyperpigmentation** avaient une **moyenne d'âge** de **77 ans** ($\pm 4,3$), une **médiane** à **79 ans** avec des extrêmes de 72 à 80 ans. Elles concernaient les patients **hommes** dans **100%** des cas (**n=3**). Pour l'**éruption eczématiforme**, la **moyenne d'âge** était de **74,3 ans** ($\pm 6,6$), la **médiane** à **76 ans** avec des extrêmes entre 67 et 80 ans.

Les patients ayant eu des **télangiectasies** avaient une **moyenne d'âge** de **73,5 ans** ($\pm 9,1$), une **médiane** à **73,5 ans** avec des extrêmes de 67 à 80 ans. Elles concernaient dans **100%** des cas des **hommes** (**n=2**).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables cutanés et l'âge ou le sexe des patients sauf pour le **rash acnéiforme** qui est significativement associé au **sexe masculin** ($p = 0.008$).

Tableau. 20 Répartition des effets indésirables cutanés de l'erlotinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables cutanés									
	Rash acnéiforme		Xérose cutanée		Prurit		Hyper- pigmentation		Eruption eczématiforme	
Patients, Nb (%)	22 (81,5)		12 (33,3)		09 (22,2)		03 (7,4)		03 (7,4)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans										
Moyenne, (Ecart-type)	71,4 (±8,9)	62,4 (±16)	68,7 (±9,7)	70,2 (±11,5)	70,8 (±10,4)	69,1 (±11,2)	77 (±4,3)	68,8 (±11)	74,3 (±6,6)	69,1 (±11,1)
Valeur p	p = 0.093		p = 0.750		p = 0.704		p = 0.224		p = 0.446	
Sexe, Nb (%)										
Hommes	20 (90,9)		08 (88,9)		08 (88,9)		03 (100)		03 (100)	
Femmes	02 (09,1)		01 (11,1)		01 (11,1)		00 (00)		00 (00)	
Valeur p	p = 0.008		p = 0.484		p = 0.484		p = 0.381		p = 0.381	

❖ Toxicité muqueuse

La **mucite** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **62 ans (±11,9)** avec une **médiane** à **62,5 ans** et des extrêmes de 46 à 78 ans. La proportion des hommes était de **62,5 % (n=5)** et celle des femmes de **37,5 % (n=3)**.

Parmi les patients ayant développé une **xérostomie**, la **moyenne d'âge** était de **70,8 ans (±10,5)**, la **médiane** à **73 ans** avec des extrêmes entre 47 et 82 ans. **80 % (n=8)** étaient des **hommes** et **20 % (n=2)** des **femmes**.

La **dysgueusie** concernait une population d'âge **moyen** autour de **70,1 (±12,9)** avec une **médiane** à **74 ans** et des extrêmes de 46 à 82 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **80 %** des cas (**n=8**) et les **femmes** dans **20 % (n=2)**.

La **dysphagie** a atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **63,6 ans (±12,7)** avec une **médiane** de **72 ans** et des extrêmes entre 46 et 74 ans. Les **hommes** étaient atteints dans **80 %** des cas (**n=4**) et les **femmes** dans **20 %** des cas (**n=1**).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables muqueux et l'âge ou le sexe des patients, sauf pour la **mucite** qui est significativement associée à une **population plus jeune** (p = 0.013).

Tableau. 21 Répartition des effets indésirables muqueux de l'erlotinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux							
	Mucite		Xérostomie		Dysgueusie		Dysphagie	
Patients, Nb (%)	08 (29,6)		10 (37)		10 (37)		05 (18,5)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans								
Moyenne, (Ecart-type)	62 (±11,9)	73 (±8,6)	70,8 (±10,5)	69,1 (±11,2)	70,1 (±12,9)	69,5 (±9,7)	63,6 (±12,7)	71,1 (±10,1)
Valeur p	p = 0.013		p = 0.704		p = 0.898		p = 0.164	
Sexe, Nb (%)								
Hommes	05 (62,5)		08 (80)		08 (80)		04 (80)	
Femmes	03 (37,5)		02 (20)		02 (20)		01 (20)	
Valeur p	p = 0.099		p = 0.879		p = 0.879		p = 0.925	

❖ Toxicité des phanères

Parmi les patients ayant développé une **paronychie**, la **moyenne d'âge** était de **66,5 ans** ($\pm 12,9$), la **médiane** à **67ans** avec des extrêmes entre 46 et 80 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **85,7%** des cas (**n=6**) et les **femmes** dans **14,3%** des cas (**n=1**).

L'**onycholyse** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **73,2 ans** ($\pm 5,3$) avec une **médiane** à **73 ans** et des extrêmes de 67 à 80 ans. Les hommes étaient touchés dans **100 %** (**n=4**).

L'**hypertrichose** concernait une population d'**âge moyen** autour de **66,2 ans** ($\pm 14,5$) avec une **médiane** à **69,5 ans** et des extrêmes de 46 à 80 ans. **75%** des **hommes** (**n=3**) et **25%** des **femmes** (**n=1**) étaient concernés.

Les patients ayant eu une **trichomégalie** avaient une **moyenne d'âge** de **73,7 ans** ($\pm 5,5$), une **médiane** à **74 ans** avec des extrêmes de 67 à 80 ans. Elle concernait là aussi **100%** des **hommes** (**n=4**).

Les **anomalies de texture des cheveux** ont atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **69,1 ans** ($\pm 12,1$) avec une **médiane** de **73 ans** et des extrêmes entre 46 et 80 ans. **83,3%** des **hommes** (**n=5**) étaient atteints contre **16,7%** de **femmes** (**n=1**).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables phanériens et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 22 Répartition des effets indésirables phanériens de l'erlotinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques		Effets indésirables des phanères									
		Paronychie		Onycholyse		Hypertrichose		Trichomégalie		Texture anormale	
Patients, Nb (%)		07 (25,9)		04 (14,8)		04 (14,8)		04 (14,8)		06 (22,2)	
		Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans											
	moyenne,	66,5	70,8	73,2	69,1	66,2	70,3	73,7	69	69,1	69,9
	(Ecart-type)	(±12,9)	(±10,1)	(±5,3)	(±11,4)	(±14,5)	(±10,3)	(±5,5)	(±11,4)	(±12,1)	(±10,7)
Valeur p		p = 0.378		p = 0.493		p = 0.495		p = 0.432		p = 0.886	
Sexe, Nb (%)											
Hommes		06 (85,7)		04 (100)		03 (75)		04 (100)		05 (83,3)	
Femmes		01 (14,3)		00 (00)		01 (25)		00 (00)		01 (16,7)	
Valeur p		p = 0.738		p = 0.302		p = 0.718		p = 0.302		p = 0.895	

c) Panitumumab :

i. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue

Dans le groupe traité par le panitumumab, **100% (n=16)** des patients ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 23**. Parmi tous les effets indésirables, le **rash acnéiforme** a été observé chez **tous** les patients (**n=16**). **07%** des effets indésirables enregistrés étaient considérés comme **sévères (≥ grade 3)**. Il faut souligner la présence d'un effet secondaire de **grade 4 dans un cas**.

Tableau. 23 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au panitumumab.

Effets indésirables dermatologiques : N = 16/16 (100%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Rash acnéiforme : 16 (100%)	Mucite : 11 (68,8%)	Paronychie : 10 (62,5%)	Alopécie : 03 (18,8%)
Xérose cutanée : 07 (43,8%)	Xérostomie : 08 (50%)	Onycholyse : 02 (12,5%)	Hypertrichose : 10 (62,5%)
Prurit : 04 (25%)	Dysgueusie : 07 (43,8%)		Trichomégalie : 12 (75%)
Télangiectasies : 07 (43,8%)	Dysphagie : 03 (18,8%)		Texture anormale : 05 (31,3%)
Hyperpigmentation : 03 (18,8%)	Epistaxis : 01 (06,2%)		
Erythème facial : 05 (31,3%)			

Les délais de survenue des effets indésirables du panitumumab font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 24 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au panitumumab.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Rash acnéiforme	n = 16	Mucite	n = 11	Paronychie	n = 10
Moyenne (Ecart-type)	18 (± 15,2)	Moyenne (Ecart-type)	28 (± 20,2)	Moyenne (Ecart-type)	64 (± 40,9)
Médiane	12,5	Médiane	15	Médiane	63
Intervalle	5 – 51	Intervalle	5 – 60	Intervalle	10 - 135
Xérose cutanée	n = 07	Xérostomie	n = 08	Onycholyse	n = 02
Moyenne (Ecart-type)	67 (± 39,8)	Moyenne (Ecart-type)	42 (± 18,4)	Moyenne (Ecart-type)	149 (± 11,3)
Médiane	42	Médiane	37,5	Médiane	149
Intervalle	21 – 111	Intervalle	21 - 75	Intervalle	141 - 157
Prurit	n = 04	Dysgueusie	n = 07	Hypertrichose	n = 10
Moyenne (Ecart-type)	54 (± 37,8)	Moyenne (Ecart-type)	32 (± 19,3)	Moyenne (Ecart-type)	136 (± 61,9)
Médiane	38,5	Médiane	30	Médiane	135
Intervalle	30 – 111	Intervalle	7 - 60	Intervalle	45 - 270
Télangiectasies	n = 07	Dysphagie	n = 03	Trichomégalie	n = 12
Moyenne (Ecart-type)	113 (± 45,4)	Moyenne (Ecart-type)	35 (± 22,9)	Moyenne (Ecart-type)	130 (± 44,9)
Médiane	120	Médiane	30	Médiane	131
Intervalle	51 - 165	Intervalle	15 - 60	Intervalle	75 - 247
Hyperpigmentation	n = 03			Alopécie	n = 03
Moyenne (Ecart-type)	79 (± 18,5)			Moyenne (Ecart-type)	209 (± 115,8)
Médiane	81			Médiane	180
Intervalle	60 - 97			Intervalle	111 – 337
Erythème facial	n = 05			Texture anormale des cheveux	n = 05
Moyenne (Ecart-type)	65 (± 89,3)			Moyenne (Ecart-type)	143 (± 75)
Médiane	69			Médiane	135
Intervalle	10 - 148			Intervalle	60 - 261

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ Toxicité cutanée :

Tous les patients (n=16) du groupe panitumumab ont développé une **éruption acnéiforme** dont les caractéristiques étaient similaires à celles des patients traités par les autres inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab, erlotinib). Parmi eux, 25% (n=4) ont présenté une éruption de **grade 1**, 37,5% (n=6) une éruption de **grade 2**, 31,2% (n=5) une éruption de **grade 3** et 01 patient a développé une éruption de **grade 4** (photos. 22, 22 bis).

Cette éruption acnéiforme survenait en moyenne **18jours** ($\pm$ 15,2) après le début du panitumumab avec des extrêmes entre 5 et 51 jours. Les patients répondaient à un traitement par cyclines associé à des topiques antibiotiques. Un arrêt du traitement était parfois préconisé.

La **xérose cutanée** était observée chez 43,8% (n=7). Elle était de **grade 1** dans 28,6% (n=2), de **grade 2** dans 57,1% (n=4) et de **grade 3** dans 14,3% (n=1) des cas. Elle survenait à **67 jours** ($\pm$ 39,8) avec des extrêmes allant de 21 à 111 jours.

Des **fissures cutanées** douloureuses des mains étaient apparues chez 12,5% (n=2) des patients. Elles ont bien répondu aux émoullients.

Des **télangiectasies** étaient observées chez 43,8% (n=7). Elles étaient de **grade 1** et survenaient en moyenne au bout de **113 jours** ($\pm$ 45,4) (de 51 à 165 jours).

Un **prurit** de **grade 1** était rapporté chez 25% (n=4) des patients avec une **imputabilité** jugée « possible » en raison de l'association à des chimiothérapies. Il apparaissait **54 jours** ($\pm$ 37,8) après le début du traitement avec des extrêmes allant de 30 à 111 jours.

Une **hyperpigmentation** était apparue chez 18,8% (n=3) des patients. Elle était classée de **grade 1** dans 66,6% (n=2) des cas et de **grade 2** dans 33,3% (n=1). La durée moyenne de survenue était de **79 jours** ($\pm$ 18,5) (de 60 à 97 jours). Toutefois, son **imputabilité** était jugée « possible » en raison de l'association aux protocoles de chimiothérapies (FOLFOX, FOLFIRI) responsables du même effet indésirable.

Enfin, un **érythème facial** de **grade 2** était observé chez 31,3% (n=5). Il accompagnait très souvent le rash acnéiforme et persistait après régression de celui-ci. Il était de **grade 2** et son délai de sa survenue moyen était de **65 jours** ($\pm$ 89,3) (de 10 à 148 jours).

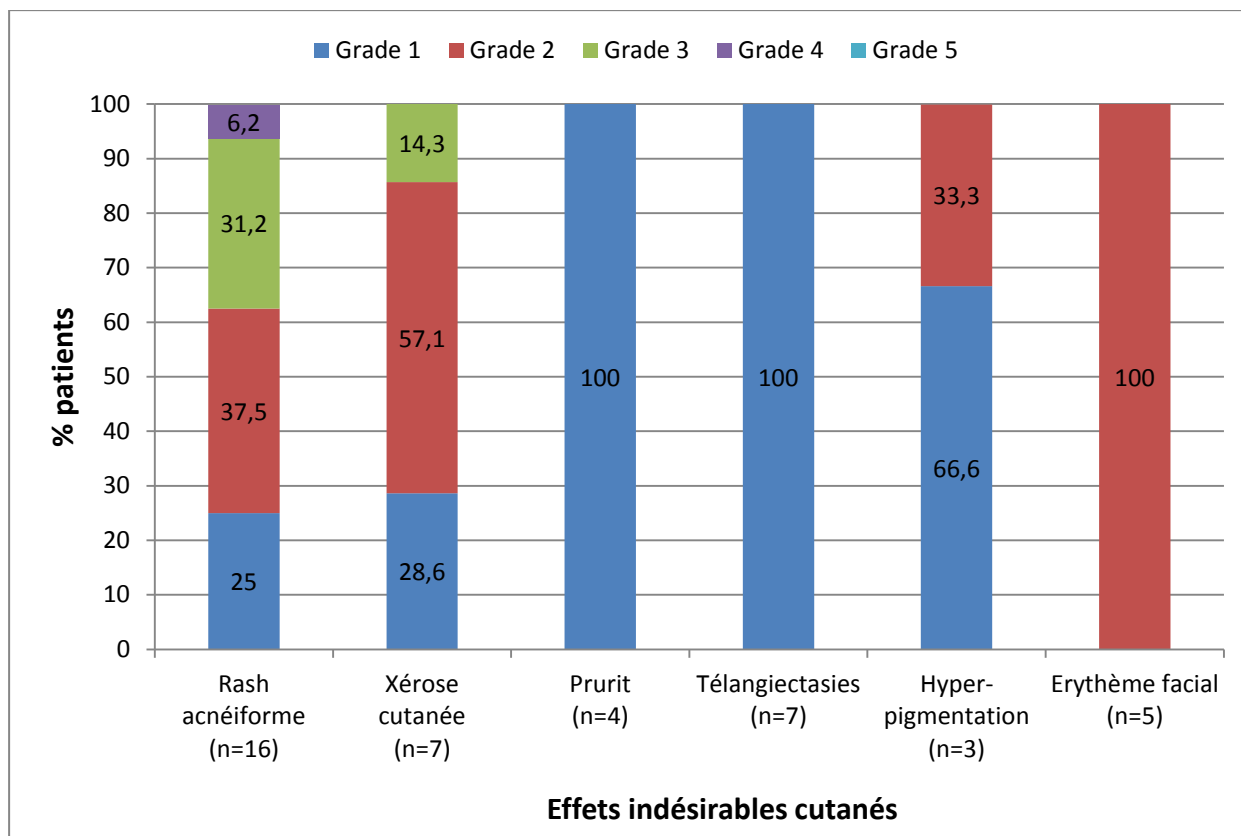
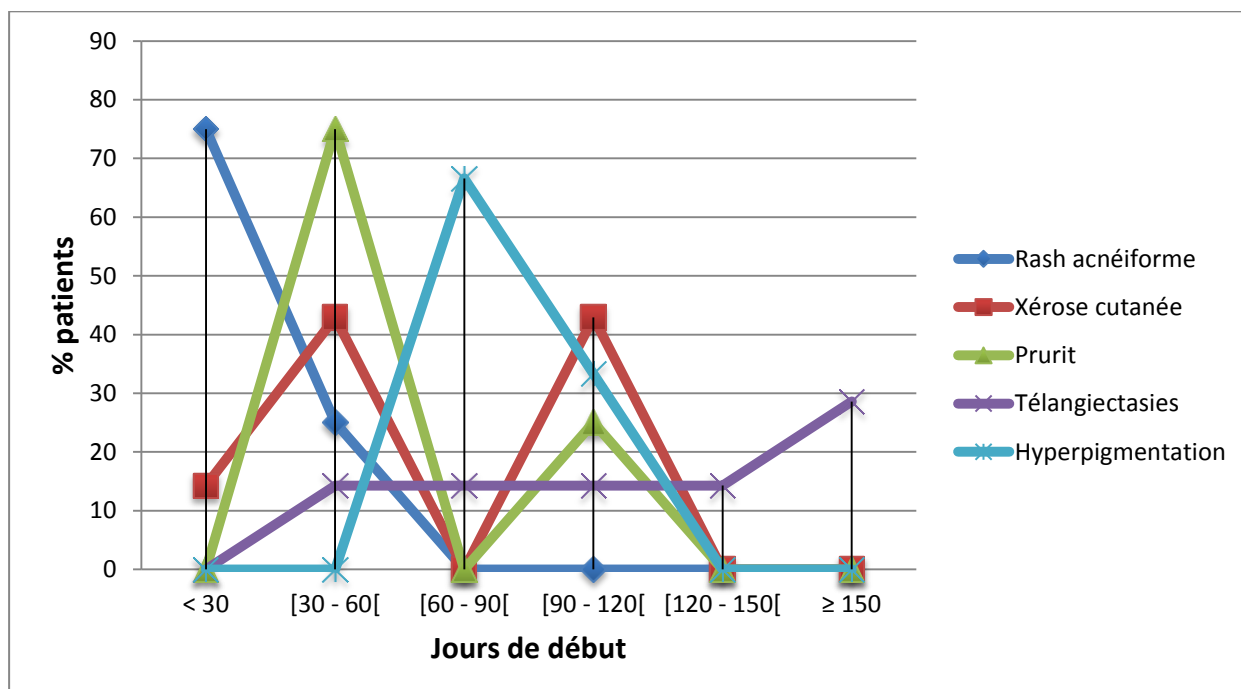


Figure. 21 Incidences des effets indésirables cutanés du panitumumab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 22 Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du panitumumab.

❖ Toxicité muqueuse

Plus de deux tiers (68,8%) des patients (n=11) ont présenté des **mucites**. Il s'agissait de *lésions aphtoïdes* dans 62,5% (n=10) des cas et d'une *chéilite érosive* dans 6,2% (n=1). L'imputabilité était jugée « possible » à cause du rôle possible des chimiothérapies dans leur survenue.

Ces lésions étaient classées de **grade 1** dans 45,5% (n=5) des cas, de **grade 2** dans 45,5% (n=5) des cas et de **grade 3** dans 09% (n=1) des cas. Elles étaient apparues en moyenne à **28 jours** ($\pm 20,2$) avec une **médiane** à **15 jours** (5 à 60 jours). Leur évolution était identique à celle observée dans les autres groupes.

Une **xérostomie** était observée chez 50% (n=8). Elle était de **grade 1** dans 75% (n=6) des cas et de **grade 2** dans 25% (n=2) des cas. Elle était apparue en moyenne **42 jours** ($\pm 18,4$) après le début du traitement (de 21 à 75 jours).

43,8% (n=7) des patients se plaignaient d'une **dysgueusie**. Elle était de **grade 1** dans 57,1% (n=4) des cas et de **grade 2** dans 42,9% (n=3) des cas. Elle survenait en moyenne vers **32 jours** ($\pm 19,3$) (de 7 à 60 jours).

Une **dysphagie** a été rapportée par 18,8% (n=3) des patients durant le traitement. Elle était de **grade 1** dans 66,6% (n=2) des cas et de **grade 2** dans 33,3% (n=1). Le délai moyen d'apparition était de **35 jours** ($\pm 22,9$) (de 15 à 60 jours). L'imputabilité était jugée « possible » car semblaient être associées à des mucites plus au moins sévères.

Enfin, une patiente a présenté une **épistaxis** de petite abondance secondaire à une **ulcération de la muqueuse nasale** dans le cadre d'une sécheresse nasale sévère (**photo. 26**). Cet épisode était apparu au 5^{ème} mois de traitement.

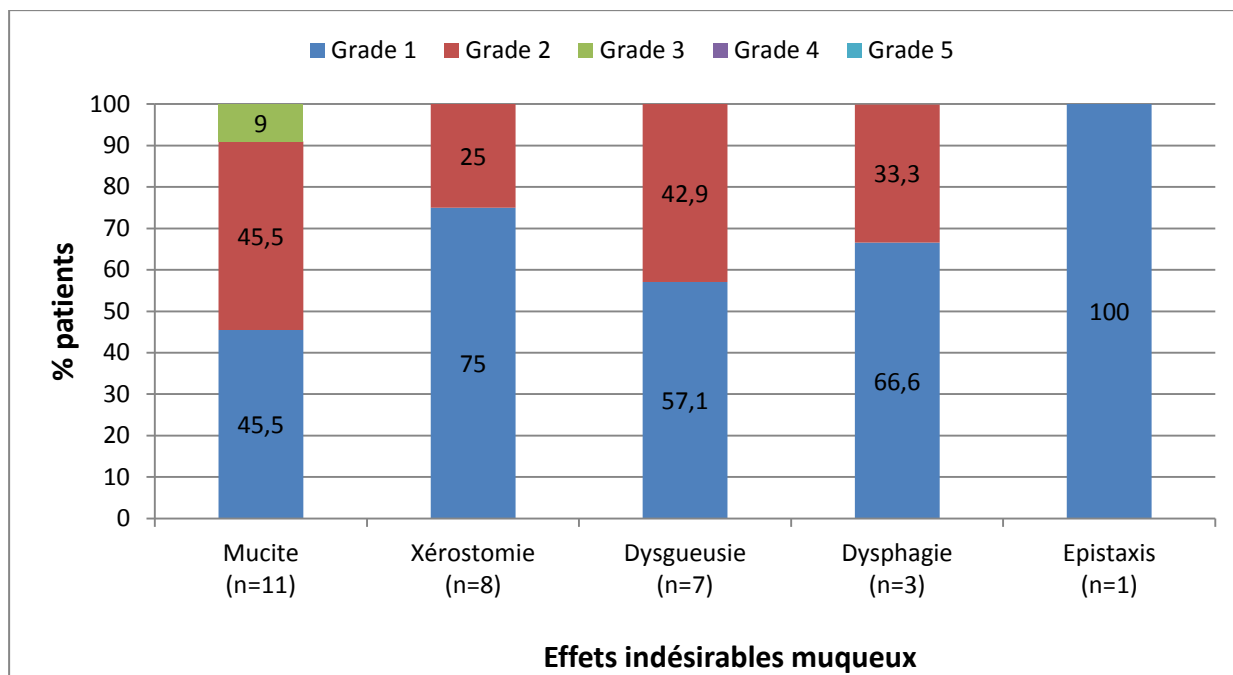
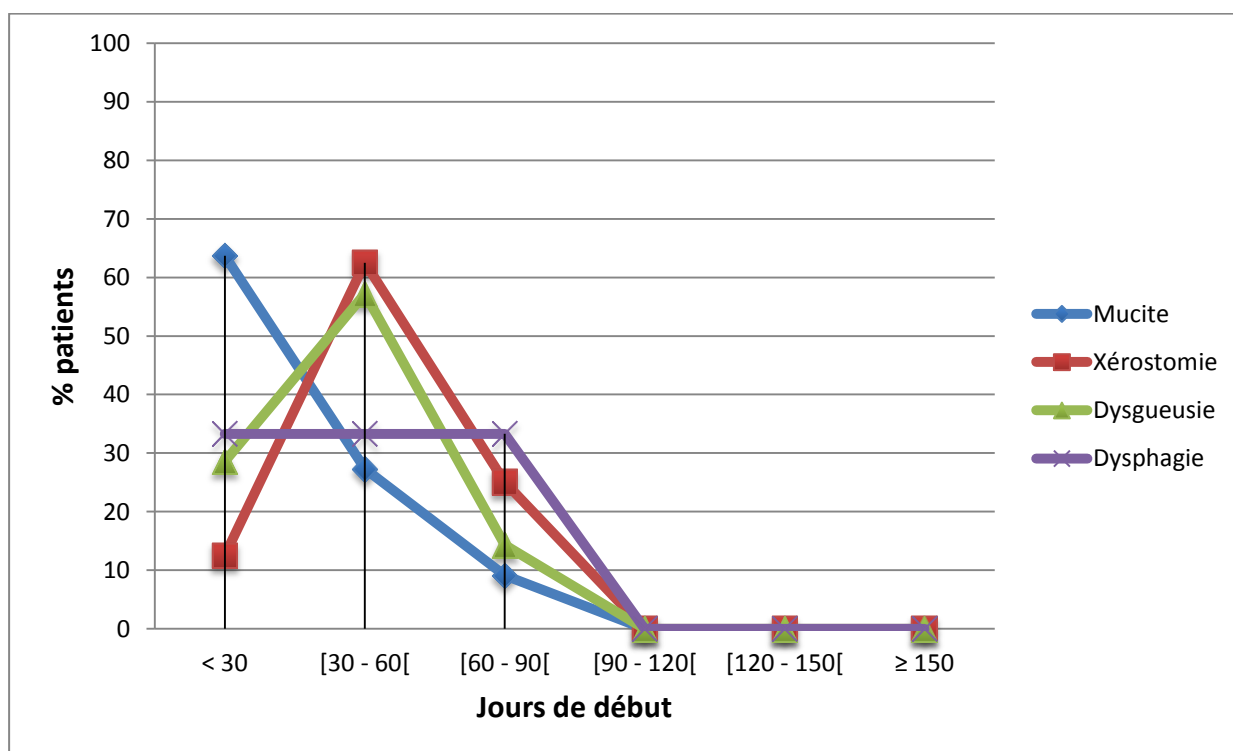


Figure. 23 Incidences des effets indésirables muqueux du panitumumab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 24 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du panitumumab.

❖ Toxicité des phanères

Des **Paronychies** étaient présentes chez **62,5% (n=10)** des patients. Elles atteignaient principalement les doigts et dans un cas le gros orteil. Elles étaient associées à la présence de **granulome pyogénique** dans **12,5% (n=2)** des cas (**photo. 23**). Les paronychies étaient classées de **grade 1** dans **40% (n=4)** des cas et de **grade 2** dans **60% (n=6)** des cas. Elles survenaient en moyenne vers **64 jours (± 40,9)** avec des extrêmes de 10 à 135 jours. L'évolution était lentement favorable malgré le traitement.

Une **onycholyse** distale des ongles des doigts et des pieds (**photo. 24**) était présente chez **12,5% (n=2)** des patients. Elle était classée à égalité entre **grades 1** et **2**. Elle survenait à **149 jours (± 11,3)** (de 141 à 157 jours).

Une **alopécie** de **grade 1** était observée chez **18,8% (n=3)** des patients, en moyenne au **6^{ème} mois** du traitement (de 111 à 337 jours). L'imputabilité était jugée « **possible** » du fait de l'association à des chimiothérapies alopeciantes.

Une **hypertrichose** était présente chez **62,5% (n=10)** des patients. Elle était de **grade 1** dans **90% (n=9)** des cas et de **grade 2** dans **10% (n=1)** des cas. Elle survenait en moyenne à **136 jours (± 61,9)** (de 45 à 270 jours).

Une **trichomégalie** ((**photo. 25**) était observée également chez **75% (n=12)** des patients avec un délai de survenue moyen de **130 jours (± 44,9)** avec des extrêmes de 75 à 247 jours.

Enfin, des **anomalies de la texture des cheveux** étaient présentes chez **31,3% (n=5)** des patients, survenant en moyenne à **143 jours (± 75)** (de 60 à 261 jours).

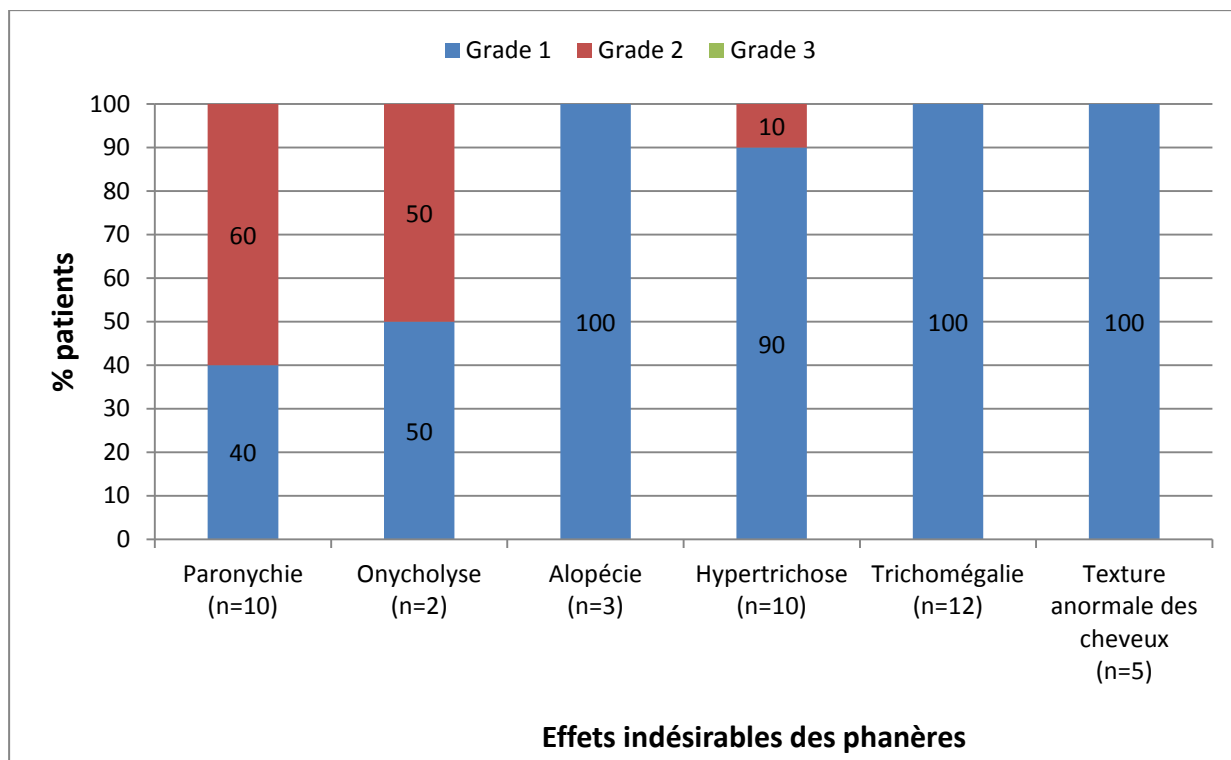
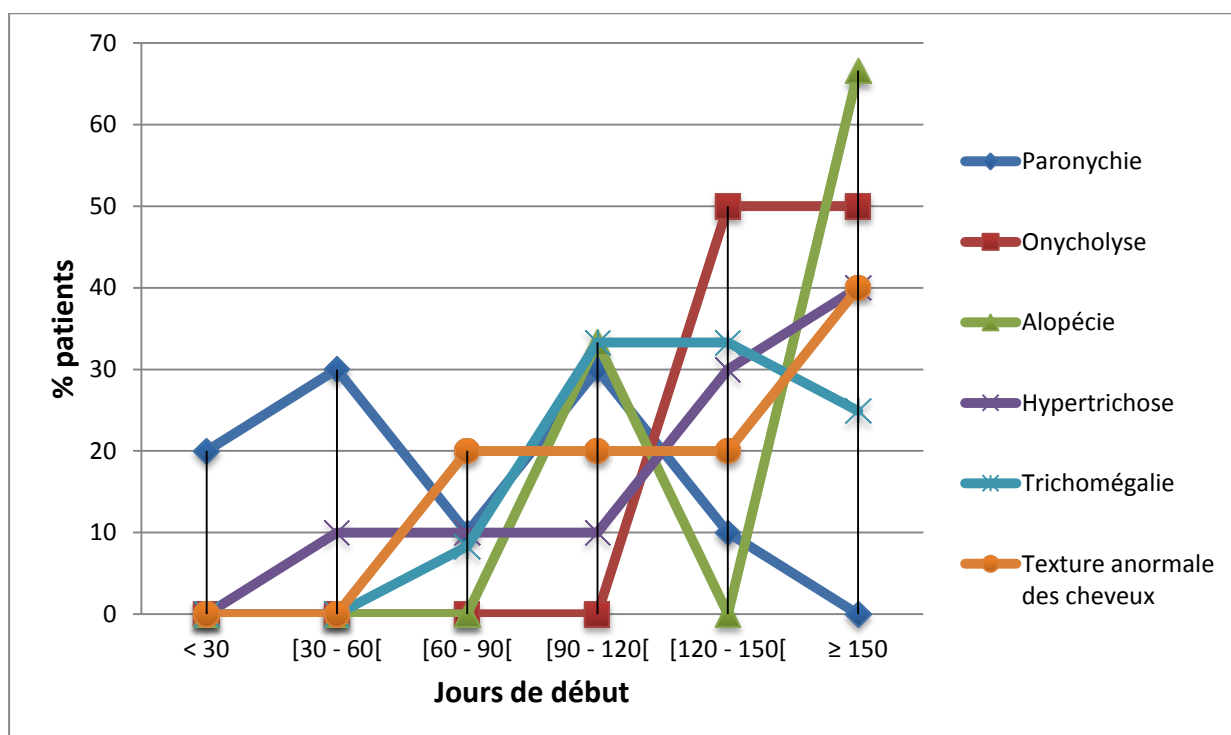


Figure. 25 Incidences des effets indésirables des phanères du panitumumab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 26 Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du panitumumab.

- Effets indésirables du panitumumab -



Photos 22 et 22 bis.

Rash acnéiforme de grade 4 avec lésions surinfectées diffuses

Photo 23. Lésions granulome pyogénique-like du gros orteil



Photo 24. Onycholyse des pieds



Photo 25. Trichomégalie ciliaire avec blépharite



Photo 26. Ulcération de la muqueuse nasale avec épistaxis

ii. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe

❖ Toxicité cutanée

Parmi les patients ayant eu un **rash acnéiforme**, la **moyenne d'âge** était de **56,4 ans ($\pm 11,4$)**, la **médiane** à **62 ans** avec des extrêmes entre 37 et 71 ans. Les **hommes** et les **femmes** étaient touchés à **part égale**.

La **xérose cutanée** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **52,8 ans ($\pm 12,5$)** avec une **médiane** à **53 ans** et des extrêmes de 37 à 66 ans. La proportion des hommes était de **57,1 % (n=4)** et celle des femmes de **42,9% (n=1)**.

Le **prurit** concernait une population d'**âge moyen** autour de **47,5 ans ($\pm 12,7$)** avec une **médiane** à **45 ans** et des extrêmes de 37 à 63 ans. Les **hommes** étaient concernés autant que les **femmes (50/50)**.

Les patients ayant eu des **télangiectasies** avaient une **moyenne d'âge** de **58,5 ans ($\pm 11,2$)**, une **médiane** à **65 ans** avec des extrêmes de 37 à 66 ans. Elles touchaient les **hommes** dans **85,7%** des cas et les femmes dans **14,3%** des cas.

Les patients qui ont présenté une **hyperpigmentation** avaient une **moyenne d'âge** de **56 ans ($\pm 14,5$)**, une **médiane** à **49 ans** avec des extrêmes de 37 à 66 ans. Les **hommes** étaient concernés dans **100%** des cas (**n=3**). Pour l'**érythème facial**, la **moyenne d'âge** était de **56 ans ($\pm 16,4$)**, la **médiane** à **65 ans** avec des extrêmes entre 37 et 66 ans. Les **hommes** étaient atteints dans **2/3 des cas**.

Il n'y a pas de différences significatives dans la répartition des effets secondaires cutanés selon l'âge ou le sexe des patients, sauf pour les **télangiectasies** et l'**hyperpigmentation** qui sont significativement présentes dans le **sexe masculin** ($p = 0.012$ et 0.050 respectivement).

Tableau. 25 Répartition des effets indésirables cutanés du panitumumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques			Effets indésirables cutanés									
	Rash acnéiforme	Xérose cutanée		Prurit		Télangiectasies		Erythème facial		Hyper- pigmentation		
Patients, Nb(%)	16 (100)	07 (43,8)		04 (25)		07 (43,8)		03 (18,8)		03 (18,8)		
Âge, ans	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
	Moyenne,	56,4	52,8	59,2	47,5	59,4	58,5	54,7	50,6	57,7	56	56,5
	(Ecart-type)	(±11,4)	(±12,5)	(±10)	(±12,7)	(±9,7)	(±11,2)	(±11)	(±14,5)	(±10)	(±16,4)	(±10)
Valeur p		p=0.284		p=0.069		p = 0.529		p = 0.349		p = 0.944		
Sexe, Nb (%)												
Hommes			08 (50)	04 (57)	02 (50)	06 (85,7)	02 (66,7)	03 (100)				
Femmes			08 (50)	03 (43)	02 (50)	01 (14,3)	01 (33,3)	00 (00)				
Valeur p		p=0.614		p = 1.000		p = 0.012		p = 0.522		p = 0.055		

❖ Toxicité muqueuse

La **mucite** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **53,8 ans (±12,1)** avec une **médiane** à **53 ans** et des extrêmes de 37 à 71 ans. La proportion des **hommes** était de **54,5 % (n=6)** et celle des femmes de **45,5% (n=5)**.

Parmi les patients ayant développé une **xérostomie**, la **moyenne d'âge** était de **53,3 ans (±10,1)**, la **médiane** à **52,5 ans** avec des extrêmes entre 37 et 65 ans. **75% (n=6)** étaient des **hommes** et **25% (n=2)** des **femmes**.

La **dysgueusie** concernait une population d'âge **moyen** autour de **52,1 (±10,3)** avec une **médiane** à **52 ans** et des extrêmes de 37 à 65 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **71,4%** des cas (**n=5**) et les **femmes** dans **28,6% (n=2)**.

La **dysphagie** a atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **48,6 ans (±14,5)** avec une **médiane** de **44 ans** et des extrêmes entre 37 et 65 ans. Les **hommes** étaient atteints dans **100%** des cas (**n=3**).

Il n'y a pas de différences significatives dans la répartition des effets secondaires muqueux selon l'âge ou le sexe des patients, sauf pour la **xérostomie**, qui est significativement présente dans le **sexe masculin** ($p = 0.046$) et à un degré moindre, la **dysphagie** ($p = 0.055$).

Tableau. 26 Répartition des effets indésirables muqueux du panitumumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux							
	Mucite		Xérostomie		Dysgueusie		Dysphagie	
Patients, Nb (%)	11 (68,8)		08 (50)		07 (43,8)		03 (18,8)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans								
Moyenne, (Ecart-type)	53,8 (±12,1)	62,2 (±7,6)	53,3 (±10,1)	59,5 (±12,4)	52,1 (±10,3)	59,7 (±11,6)	48,6 (±14,5)	58,2 (±10,4)
Valeur p	p = 0.182		p = 0.299		p = 0.194		p = 0.201	
Sexe, Nb (%)								
Hommes	06 (54,5)		06 (75)		05 (71,4)		03 (100)	
Femmes	05 (45,5)		02 (25)		02 (28,6)		00 (00)	
Valeur p	p = 0.590		p = 0.046		p = 0.131		p = 0.055	

❖ Toxicité des phanères

Parmi les patients ayant développé une **paronychie**, la **moyenne d'âge** était de **54,4 ans** ($\pm 10,5$), la **médiane** à **57,5ans** avec des extrêmes entre 37 et 66 ans. Les **hommes** et les **femmes** étaient touchés à **part égale**.

L'**onycholyse** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **60 ans** ($\pm 9,1$) avec une **médiane** à **59,5 ans** et des extrêmes de 53 à 66 ans. Seuls les **hommes** étaient touchés.

L'**alopécie** touchait des patients avec une **moyenne d'âge** de **60 ans** ($\pm 9,5$), une **médiane** à **65 ans** et des extrêmes de 49 à 66 ans. La proportion des **hommes** était de **66,7 % (n=2)** et celle des femmes de **33,3% (n=1)**.

L'**hypertrichose** concernait une population d'**âge moyen** autour de **52,2 ans** ($\pm 11,8$) avec une **médiane** à **51 ans** et des extrêmes de 37 à 66 ans. **70%** des **hommes (n=7)** et **30%** des **femmes (n=3)** étaient concernés. Les patients ayant eu une **trichomégalie** avaient une **moyenne d'âge** de **54 ans** ($\pm 11,6$), une **médiane** à **57,5 ans** avec des extrêmes de 37 à 66 ans. Elle concernait **66,7%** des **hommes (n=8)** et **33,3%** des **femmes (n=4)**. Les **anomalies de texture des cheveux** ont atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **49 ans** ($\pm 9,4$) avec une **médiane** de **49 ans** et des extrêmes entre 37 et 62 ans. **80%** des **hommes (n=4)** étaient atteints contre **20%** de **femmes (n=1)**.

Il n'y a pas de différences significatives dans la répartition des effets secondaires phanériens selon l'âge ou le sexe des patients, sauf pour l'**hypertrichose** et la **trichomégalie**, qui sont significativement présentes dans une **population plus jeune** ($p = 0.0051$) pour la première et le **sexe masculin** pour les deux ($p = 0.021$ et 0.039 respectivement).

Tableau. 27 Répartition des effets indésirables phanériens du panitumumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables cutanés											
	Paronychie		Alopécie		Onycholyse		Hypertrichose		Trichomégalie		Texture anormale	
Patients, Nb(%)	10 (62,5)		03 (18,8)		02 (12,5)		10 (62,5)		12 (75)		05 (31,3)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans												
Moyenne,	54,4	59,8	60	55,6	59,5	56	52,2	63,5	54	63,5	49	59,8
(Ecart-type)	(±10,5)	(±13)	(±9,5)	(±12)	(±9,1)	(±12)	(±11,8)	(±6,5)	(±11,6)	(±8,3)	(±9,4)	(±11)
Valeur p	p = 0.375		p = 0.567		p = 0.700		p = 0.051		p = 0.160		p = 0.078	
Sexe, Nb (%)												
Hommes	05 (50)		02 (66,7)		02 (100)		07 (70)		08 (66,7)		04 (80)	
Femmes	05 (50)		01 (33,3)		00 (00)		03 (30)		04 (33,3)		01 (20)	
Valeur p	p = 1.000		p = 0.552		p = 0.131		p = 0.039		p = 0.021		p = 0.106	

d) Lapatinib :

Le lapatinib a été prescrit à **02 patientes** suivies pour un **cancer du sein métastatique (métastases cérébrales)** après échec d'un traitement antérieur par chimiothérapie + trastuzumab et radiothérapie.

Les **02 patientes** avaient développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de suivi.

Cas n°1 :

Il s'agissait d'une **femme de 39 ans** traitée par l'association **lapatinib + capécitabine**.

La patiente débutait le lapatinib à raison de 1250 mg/jour en Avril 2017. Après **4 semaines** de traitement, elle consultait pour une **Paronychie** de **grade 2** avec présence d'une lésion d'aspect **granulome pyogénique-like** au 3^{ème} doigt de la main gauche associée à une **onycholyse** des 1^{er} et 4^{ème} doigts de la même main classée de **grade 2** (photos. 27, 27 bis). Il existait une discrète **xérose cutanée** sur les membres inférieurs (**grade 1**) accompagnée d'un

léger **prurit** depuis 2 semaines. Par ailleurs, elle se plaignait d'une **dysgueusie** apparue depuis moins d'une semaine. La patiente recevait des émoullients et des antihistaminiques pour sa xérose. La paronychie était traitée par des topiques antiseptiques et antibiotiques et une corticothérapie locale avec une régression lente et incomplète, sans toutefois nécessiter de modification posologique ou d'interruption de traitement.

Au 2^{ème} mois de traitement, apparaissait un **syndrome mains-pieds** de **grade 1** sous forme d'un érythème palmo-plantaire (**photos. 28, 28 bis**). Néanmoins, il était gênant et l'avait conduit à consulter en urgence à cause de **fissures cutanées** apparues au niveau des orteils. L'évolution était rapidement favorable sous émoullients et corticothérapie locale.

L'**imputabilité** des effets indésirables décrits ci-dessus était jugée « **certaine** » pour la **paronychie**, mais « **possible** » pour tous les autres effets secondaires en raison de l'association à la capécitabine qui pouvait provoquer des effets indésirables similaires selon le Dictionnaire VIDAL®.

Après 4 mois de traitement, la capécitabine était arrêtée. Le lapatinib était poursuivi avec réintroduction du trastuzumab. Le suivi ultérieur était marqué par une persistance des paronychies sans autres effets indésirables notables.

Cas n°2 :

La 2^{nde} patiente était âgée de **46 ans** et recevait une association **capécitabine + lapatinib + trastuzumab**.

Le lapatinib était débuté à la posologie de 1000 mg/jour en Janvier 2017. Au 1^{er} mois de traitement, elle consultait pour un **syndrome mains-pieds** classé de **grade 2** et qui avait bien répondu à l'association émoullients + corticothérapie locale.

A **75 jours** du début du lapatinib, elle était adressée par son oncologue pour des **paronychies** multiples avec un aspect de **granulome pyogénique-like** touchant à la fois les ongles des mains et des pieds (**photos. 29, 29 bis**). On notait un aspect **d'ongle incarné** au gros orteil droit. Les lésions étaient classées de **grade 3**. Il existait également une **xérose cutanée** modérée (**grade 2**) du dos et des flancs. La patiente était traitée par cyclines, antiseptiques et antibiotiques topiques dans un 1^{er} temps avant d'associer une corticothérapie locale très puissante. L'évolution était très lentement favorable, ce qui a justifié un arrêt temporaire du traitement pendant 15 jours et une orientation en chirurgie pour une avulsion de l'ongle du

gros orteil. Une réintroduction à posologie réduite, en accord avec l'oncologue, était ensuite instituée en poursuivant les soins locaux.

A la fin du 3^{ème} mois de traitement, la patiente s'était plainte d'une **xérostomie** de **grade 1** sans retentissement sur sa prise alimentaire et au 6^{ème} mois, apparaissait une **hypertrichose** de **grade 1** prédominant au visage sans retentissement psycho-social.

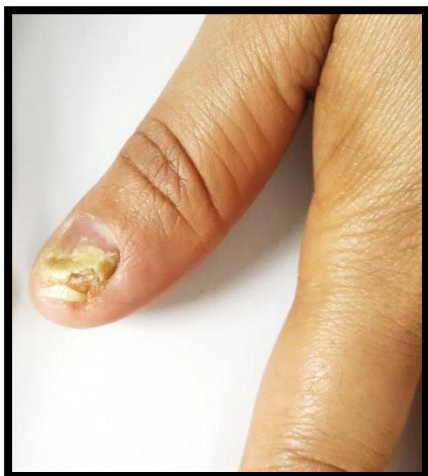
L'imputabilité du lapatinib était jugée « **certaine** » pour les **paronychies** et l'**hypertrichose** et « **possible** » pour les autres effets indésirables, toujours à cause de l'association à la capécitabine.

Le traitement initial était maintenu au moins 12 mois.

Tableau. 28 Caractéristiques des effets indésirables dermatologiques des patientes sous lapatinib.

Patientes	Age	Protocoles	Effets indésirables	Sévérité (CTCAE v.5)	Délai de survenue	Imputabilité
Patiente n° 1	39 ans	lapatinib + capécitabine	SMP	Grade 1	60 jours	Possible
			Xérose	Grade 1	15 jours	Possible
			Prurit	Grade 1	15 jours	Possible
			Dysgueusie	Grade 1	30 jours	Possible
			Paronychie	Grade 2	30 jours	Certaine
			Onycholyse	Grade 2	30 jours	Possible
Patiente n° 2	46 ans	lapatinib + capécitabine + trastuzumab	SMP	Grade 2	30 jours	Possible
			Xérose	Grade 2	75 jours	Possible
			Xérostomie	Grade 1	81 jours	Possible
			Paronychie	Grade 3	75 jours	Certaine
			Hypertrichose	Grade 1	180 jours	Certaine

- Effets indésirables dermatologiques du lapatinib -



Photos 27 et 27 bis. Onycholyse des doigts et des orteils

**Photos 28 et 28 bis. Syndrome mains-pieds
secondaire à l'association lapatinib -
capécitabine**



Photos 29 et 29 bis. Paronychies de grade 3 des orteils et des doigts

e) Géfitinib :

Deux patients, un **homme** et une **femme** âgés respectivement de **49 et 37 ans**, ont reçu du géfitinib pour un **cancer du poumon (CBNPC)**. Il était administré en 2^{ème} ligne après échec d'un premier traitement par chimiothérapie et radiothérapie. **Seule la patiente de 37 ans avait développé des effets indésirables dermatologiques** durant la période de suivi.

La patiente débutait le géfitinib à raison de 250 mg/jour en Septembre 2017. Après **3 semaines** de traitement, elle consultait pour une **éruption acnéiforme de grade 2 (photo. 30)** qui avait conduit à la prescription d'un traitement par cyclines et corticothérapie locale.

Lors de la consultation de contrôle du 2^{ème} mois, elle présentait une **paronychie** douloureuse du gros orteil droit (**photo. 32**) avec un aspect de **granulome pyogénique-like** en formation classée en **grade 2**. Elle s'était formée à **51 jours** du début du géfitinib. Par ailleurs, elle se plaignait d'une **xérostomie** associée à une **dysgueusie**, sans retentissement sur son alimentation, toutes deux apparues au **37^{ème} jour** du traitement.

Au **3^{ème} mois** de traitement, elle présentait une **xérose cutanée de grade 2** qui a bien évolué sous émollients. On notait également une **trichomégalie des cils (photo. 33)** mais sans aucun retentissement oculaire. Celle-ci était accompagnée après 2 semaines par l'apparition d'une **hypertrichose de grade 2** touchant le visage et les membres supérieurs (**photo. 31**). Enfin, elle signalait une **alopécie** débutante (**grade 1**) parallèlement aux autres anomalies pilaires.

Le géfitinib était arrêté après plus de 10 mois de traitement suite à une progression tumorale.

Tableau. 29 Caractéristiques des effets indésirables dermatologiques des patients sous géfitinib.

Sexe	Age	Effets indésirables	Sévérité (CTCAE v.5)	Délai de survenue
Femme	37 ans	Rash acnéiforme	Grade 2	21 jours
		Xérose cutanée	Grade 2	97 jours
		Xérostomie	Grade 1	37 jours
		Dysgueusie	Grade 1	37 jours
		Paronychie	Grade 2	51 jours
		Alopécie	Grade 1	135 jours
		Hypertrichose	Grade 2	135 jours
		Trichomégalie	Grade 1	120 jours

- Effets indésirables dermatologiques du géfitinib -



Photo 30. Rash acnéiforme de grade 2 (visage et tronc)



Photo 31. Hypertrichose des membres (touchant également la région supra labiale)



Photo 32. Paronychie de grade 2 du gros orteil



Photo 33. Trichomégalie ciliaire

f) Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre les inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab, erlotinib et panitumumab)

Parmi les toxicités dermatologiques communes aux inhibiteurs de l'EGFR, nous constatons que certains effets indésirables sont significativement présents avec le panitumumab qu'avec les deux autres molécules. Il s'agit de la **trichomégalie** ($p < 0.001$), de l'**hypertrichose** ($p = 0.002$), de la **paronychie** ($p = 0.006$), des **télangiectasies** ($p = 0.009$) et de la **mucite** ($p = 0.04$) dont les **formes sévères** sont significativement associées au kétuximab ($p = 0.02$). L'**alopécie** est significativement présente avec le kétuximab ($p = 0.021$). Enfin, les **formes sévères de rash acnéiforme** sont significativement associées au panitumumab ($p = 0.05$).

Tableau. 30 Comparaison des effets indésirables des anti-EGFR (fréquences et sévérité)

	Cétuximab (n = 40)		Erlotinib (n = 27)		Panitumumab (n = 16)		Valeur p
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	
	pourcentage %						
Rash acnéiforme	82,5	(12)	81,5	(13)	100	(37,4)	0.186 (0.05)
Xérose cutanée	30	(16)	33	(33)	44	(14)	0.616
Prurit	17,5	(0)	33	(11)	25	(0)	0.330
Télangiectasies	15	/	7,4	/	44	/	0.009
Hyperpigmentation	5	/	11	/	19	/	/
Erythème facial	5	/	3,7	/	31	/	/
Mucite	50	(25)	30	(12,5)	69	(09)	0.040 (0.012)
Xérostomie	35	(0)	37	(0)	50	(0)	0.570
Dysgueusie	22,5	/	37	/	44	/	0.222
Dysphagie	10	(0)	18,5	(20)	19	(0)	0.538
Epistaxis	12,5	(0)	/	/	6	(0)	/
Paronychie	20	(0)	26	(0)	62,5	(0)	0.006
Onychopathies	7,5	/	15	/	12,5	/	0.212
Alopécie	25	/	/	/	19	/	0.021
Hypertrichose	25	/	15	/	62,5	/	0.002
Trichomégalie	30	/	15	/	75	/	< 0.001
Texture anormale des cheveux	20	/	22	/	31		0.660

On ne constate aucune différence significative dans le délai de survenue des différents effets indésirables communs entre les 3 inhibiteurs de l'EGFR, excepté pour le **rash acnéiforme** et **l'alopecie** qui semblent **plus précoces sous erlotinib** et **cétuximab** respectivement ($p = 0.003$ et $p = 0.019$).

Tableau. 31 Comparaison des effets secondaires des anti-EGFR selon les délais de survenue

	Cétuximab (n = 40)		Erlotinib (n = 27)		Panitumumab (n = 16)		Valeur p
	Délai moyen	Intervalle	Délai moyen	Intervalle	Délai moyen	Intervalle	
Rash acnéiforme	29 jours	3 – 138 jours	8 jours	2 – 21 jours	18 jours	5 – 51 jours	0.003
Xérose cutanée	57 jours	12 – 120 jours	47 jours	7 – 97 jours	67 jours	21 – 111 jours	0.551
Prurit	58 jours	12 – 120 jours	49 jours	7 – 97 jours	54 jours	30 – 111 jours	0.873
Télangiectasies	101 jours	60 – 165 jours	147 jours	70 – 225 jours	113 jours	51 – 165 jours	0.585
Hyperpigmentation	80 jours	60 – 100 jours	87 jours	75 – 97 jours	79 jours	60 – 97 jours	0.855
Erythème facial	75 jours	15 – 135 jours	/	/	65 jours	10 – 148 jours	0.879
Mucite	35 jours	7 – 120 jours	31 jours	7 – 90 jours	28 jours	5 – 60 jours	0.802
Xérostomie	40 jours	15 – 100 jours	25 jours	7 – 60 jours	42 jours	21 – 75 jours	0.173
Dysgueusie	34 jours	15 – 75 jours	36 jours	7 – 141 jours	32 jours	7 – 60 jours	0.956
Dysphagie	41 jours	10 – 75 jours	47 jours	12 – 90 jours	35 jours	15 – 60 jours	0.850
Epistaxis	36 jours	15 – 81 jours	/	/	/	/	/
Paronychie	75 jours	30 – 145 jours	59 jours	15 – 140 jours	64 jours	10 – 135 jours	0.766
Onychopathies	69 jours	37 – 111 jours	138 jours	105–180 jours	149 jours	141 –157 jours	0.070
Alopecie	89 jours	30 – 180 jours	/	/	209 jours	111 –337 jours	0.019
Hypertrichose	126 jours	51 – 171 jours	112 jours	90 – 150 jours	136 jours	45 – 270 jours	1.000
Trichomégalie	130 jours	60 – 171 jours	125 jours	81 – 150 jours	130 jours	75 – 247 jours	0.972
Texture anormale des cheveux	116 jours	51 – 180 jours	107 jours	81 – 150 jours	143 jours	60 – 261 jours	0.472

VIII. 3. 2. 2. Les Thérapies antiangiogéniques

Les **thérapies antiangiogéniques** prescrites dans le service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou sont représentées par **3 molécules** :

- le **bévacizumab** d'administration parentérale, en association à diverses molécules chimiothérapeutiques ;
- le **sunitinib** et le **sorafénib** d'administration orale en monothérapie.

Dans notre étude, **115** patients traités par les thérapies antiangiogéniques ont été enregistrés, représentant ainsi **55,5%** de l'ensemble de la population d'étude.

Parmi les 115 patients sous antiangiogéniques : **97** patients étaient sous **bévacizumab**, **12** patients sous **sunitinib** et **6** patients sous **sorafénib**.

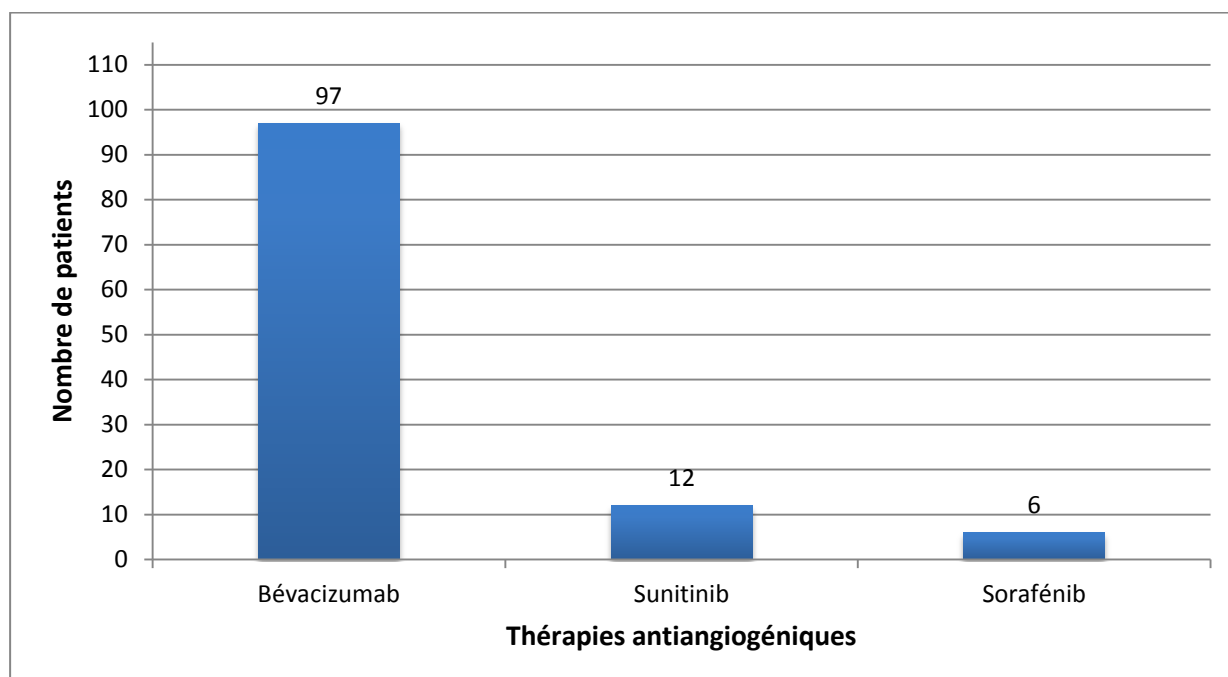


Figure. 27 Répartition des thérapies antiangiogéniques parmi la population d'étude.

Les thérapies antiangiogéniques ont été prescrites dans diverses indications : le **bévacizumab** a été prescrit pour traiter des *cancers du poumon* dans 42% des cas, des *cancers colorectaux* dans 31% des cas, des *cancers de l'ovaire* dans 12,4% des cas, des *cancers du cerveau* dans 9% des cas, des *cancers du sein* dans 4% des cas et un *cancer du col* dans 1% des cas. Le **sunitinib** a été prescrit pour traiter des *cancers du rein* dans 75% des cas et des *cancers de l'intestin et de l'estomac* dans 17 et 8% des cas respectivement. Le **sorafénib** a été prescrit pour traiter un cancer du foie dans 67% des cas et des *cancers du palais et de la thyroïde* dans 17% des cas respectivement.

Tableau. 32 Répartition des antiangiogéniques selon le cancer primitif dans la population d'étude.

Antiangiogéniques	Cancer primitif	Nombre (%)
Bévacizumab (n = 97)	Poumon	41 (42,3)
	Colorectal	30 (30,9)
	Ovaire	12 (12,4)
	Cerveau	09 (09,3)
	Sein	04 (04,1)
	Col utérin	01 (01,0)
Sunitinib (n = 12)	Rein	09 (75,0)
	Intestin	02 (16,7)
	Estomac	01 (08,3)
Sorafénib (n = 6)	Foie	04 (66,7)
	Palais	01 (16,7)
	Thyroïde	01 (16,7)

a) **Bévacizumab :**

i. **Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue**

Dans le groupe traité par le bévacizumab, **64 (66%)** patients ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 33**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par une **épistaxis** présente chez **31%** des patients. **Aucun** effet indésirable sévère (grade ≥ 3) n'a été enregistré.

Tableau. 33 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au bévacizumab.

Effets indésirables dermatologiques : N = 64/97 (66%)		
Peau	Muqueuse(s)	Ongles
Rash acnéiforme : 07 (7,2%)	Mucite : 27 (27,9%)	Hémorragies s/unguéales : 07 (7,2%)
Prurit : 06 (06,2%)	Hémorragies muqueuses : 30 (30,9%)	
Rash maculo-papuleux : 03 (03,1%)	Epistaxis: 30 (100%)	
Rash non identifié : 01 cas	Gingivorragies : 02 cas (associés à une épistaxis)	
	Glossite migratrice bénigne : 01 cas	

Les délais de survenue des effets indésirables du bévacicumab font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 34 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au bévacicumab.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Rash acnéiforme n = 07		Mucite n = 27		Hémorragies s/unguéales n = 7	
Moyenne (Ecart-type)	35(± 18,8)	Moyenne (Ecart-type)	53 (± 50,4)	Moyenne (Ecart-type)	110(± 74,1)
Médiane	30	Médiane	37	Médiane	105
Intervalle	15 - 75	Intervalle	7–195	Intervalle	21 - 210
Prurit	n = 6	Epistaxis	n = 30		
Moyenne (Ecart-type)	35 (± 42)	Moyenne (Ecart-type)	38 (± 33,9)		
Médiane	21	Médiane	30		
Intervalle	7 - 120	Intervalle	7 - 150		
Rash maculo-papuleux n = 3					
Moyenne (Ecart-type)	24 (± 19,2)				
Médiane	21				
Intervalle	7 - 45				

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ **Toxicité cutanée :**

Plus de 7% des patients (n=7) du groupe bévacicumab ont développé une **éruption acnéiforme** (photo. 34) faite d'éléments inflammatoires papulo-pustuleux rappelant les lésions des patients traités par les inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab, erlotinib). Elles étaient localisées surtout au visage et cuir chevelu, mais aussi à la partie supérieure du dos. Parmi eux, 71,4% (n=5) ont présenté un rash de **grade 1** et 28,6% (n=2) un rash de **grade 2**.

Cette éruption acnéiforme survenait en moyenne **35 jours (± 18,8)** après le début du bévacicumab avec des extrêmes entre 15 et 75 jours. Un traitement par doxycycline avait permis une disparition quasi-complète des lésions après quelques semaines.

Un **prurit léger à modéré** était rapporté par **06,2% (n=6)**. Son **imputabilité** était jugée « possible » en raison de l'association à des chimiothérapies pouvant s'accompagner du même effet indésirable. Il apparaissait en général au cours du **1^{er} mois** sauf dans 01 cas où il était survenu à 120 jours du traitement.

Un **rash maculo-papuleux** était apparu chez **03,1% (n=3)**. Il était classé de **grade 1** dans **33,3% (n=1)** des cas et de **grade 2** dans **66,6% (n=2)** des cas. La durée moyenne de

survenue était de **24 jours ($\pm 19,2$)** (de 7 à 45 jours). Toutefois, son **imputabilité** était jugée « **possible** » car il pouvait être en relation avec les molécules chimiothérapeutiques associées au bévacizumab.

Enfin, un cas de **rash non identifié**, évalué de **grade 2**, a été rapporté par une patiente.

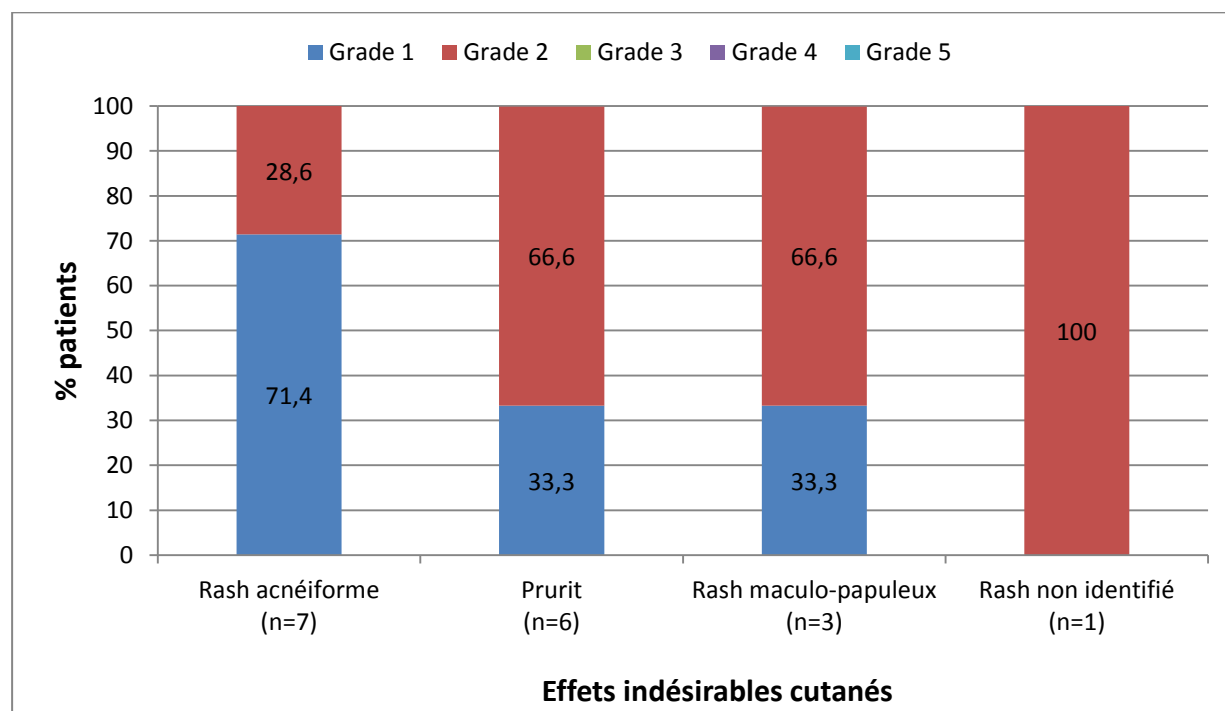
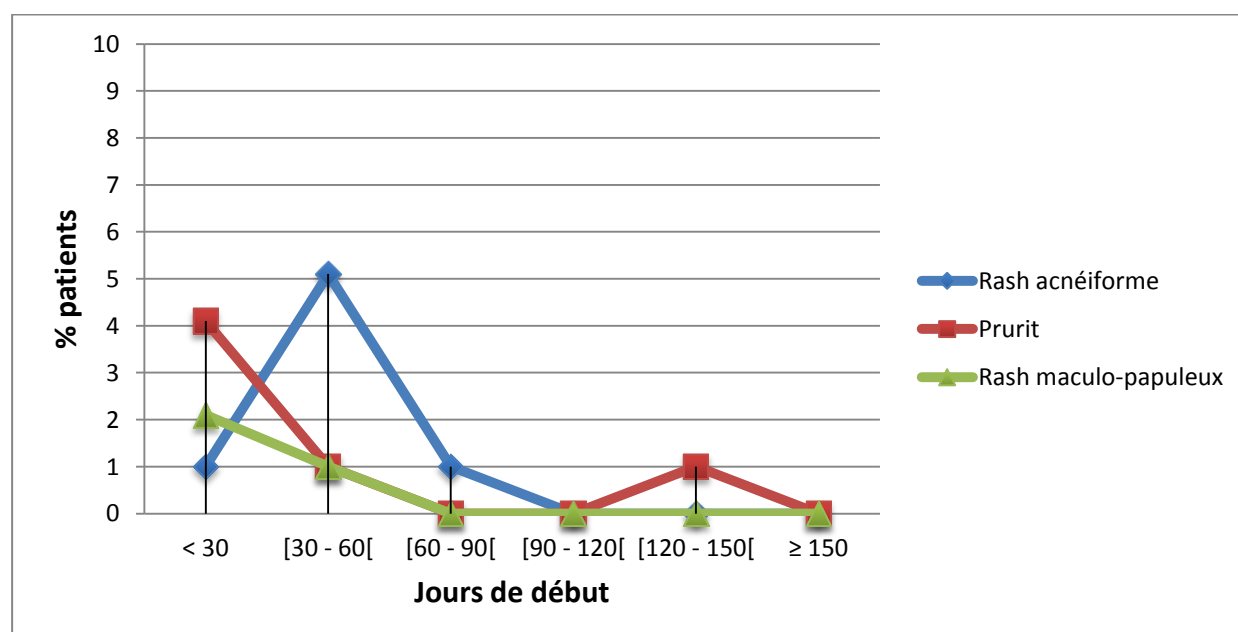


Figure. 28 Incidences des effets indésirables cutanés du bévacizumab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $> 1\%$ sont présentés.

Figure. 29 Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du bévacizumab.

❖ Toxicité muqueuse

Vingt-huit pourcent (n=27) des patients ont présenté des **mucites**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **18,6% (n=18)** des cas, d'un **érythème muqueux** dans **08,2% (n=8)** des cas et d'une **chéilite érosive** dans **01% (n=1)** des cas. L'imputabilité était jugée « possible » à cause du rôle possible des chimiothérapies dans leurs survenues.

Ces lésions étaient classées de **grade 1** dans **66,6% (n=18)** des cas et de **grade 2** dans **33,3% (n=9)** des cas. Elles étaient apparues en moyenne à **52,8 jours (± 50,4)** avec une **médiane** à **37 jours** (de 7 à 195 jours). Leur évolution était similaire aux autres mucites.

Une **épistaxis** a été rapportée par **30,9% (n=30)** des patients durant le traitement. Elle était de **grade 1** dans **96,7% (n=29)** des cas et de **grade 2** dans **03,3% (n=1)** des cas nécessitant une intervention médicale. Plus de 80% des cas survenaient les **2 premiers mois** du traitement (de 7 à 150 jours).

Enfin, **une patiente** a présenté une atteinte de la langue à type de **glossite migratrice bénigne (ou langue géographique)** (photo. 35) apparue au **3^{ème} mois** de traitement et ayant nécessité des soins locaux.

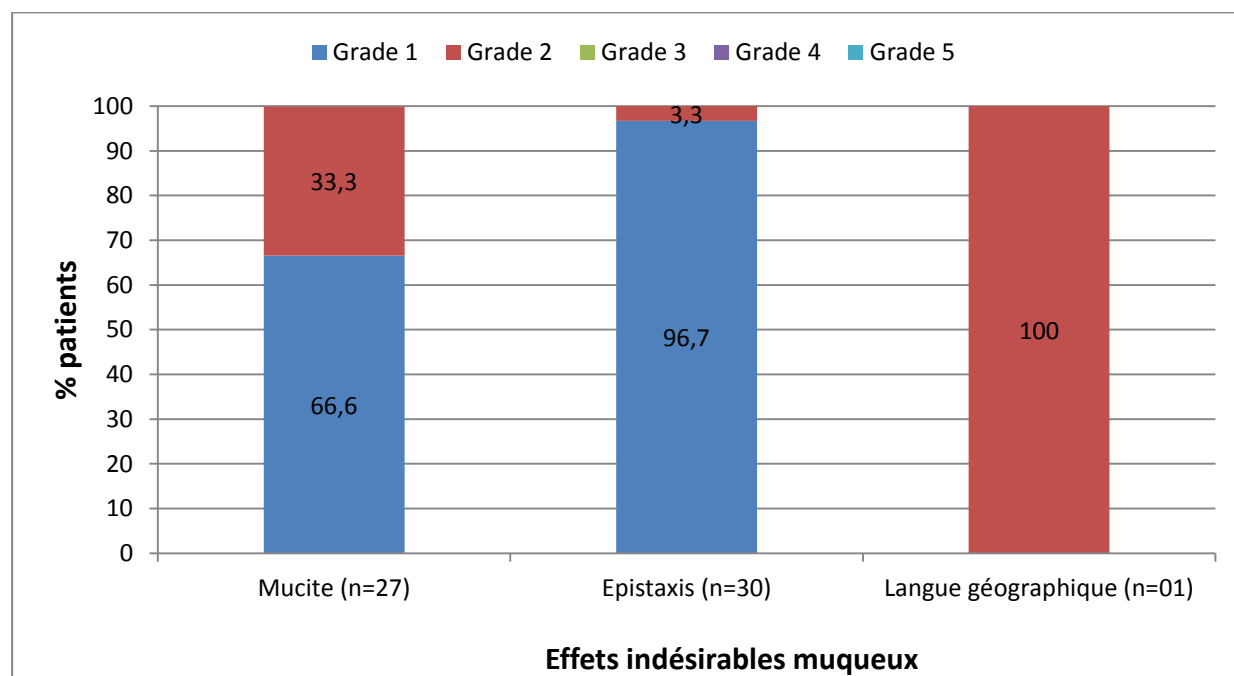
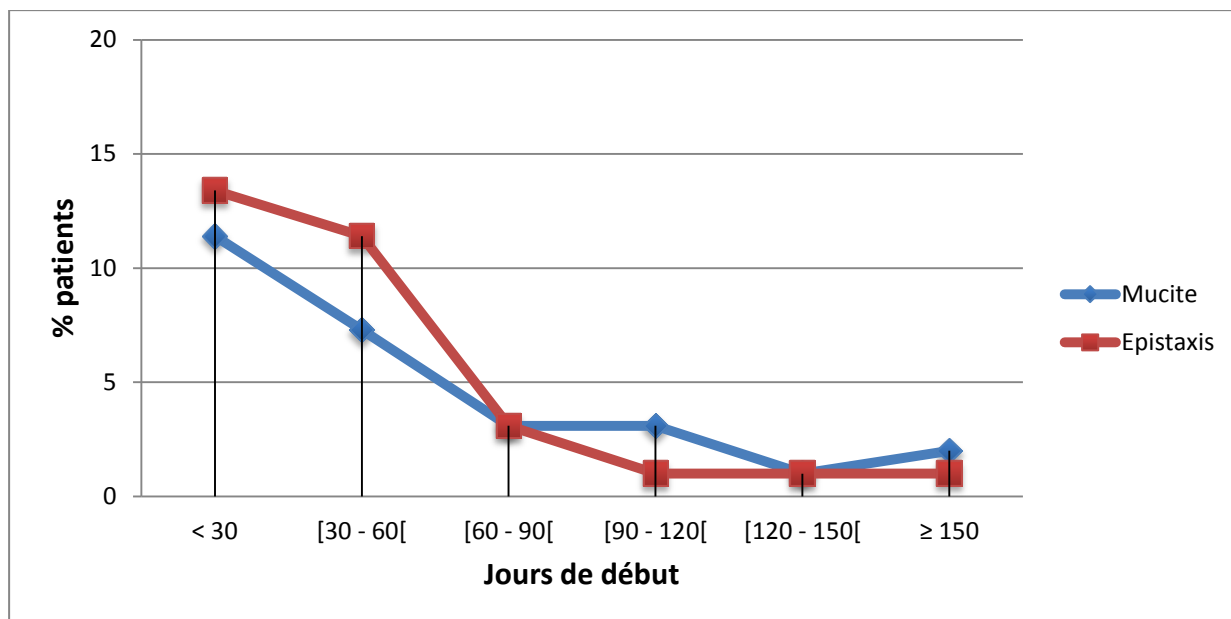


Figure. 30 Incidences des effets indésirables muqueux du bévacizumab selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est > 1 % sont présentés.

Figure. 31 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du bévacizumab.

❖ Toxicité des phanères

Des **hémorragies sous-unguéales** (photos. 36, 36 bis) localisées aux doigts chez **07 patients (7,2%)** ont été observées, sans pouvoir se prononcer sur leur relation avec le bévacizumab. Leur délai de survenue était variable, mais semblait prédominer à partir du **3^{ème} mois** de traitement. Aucune autre toxicité n'a été enregistrée.

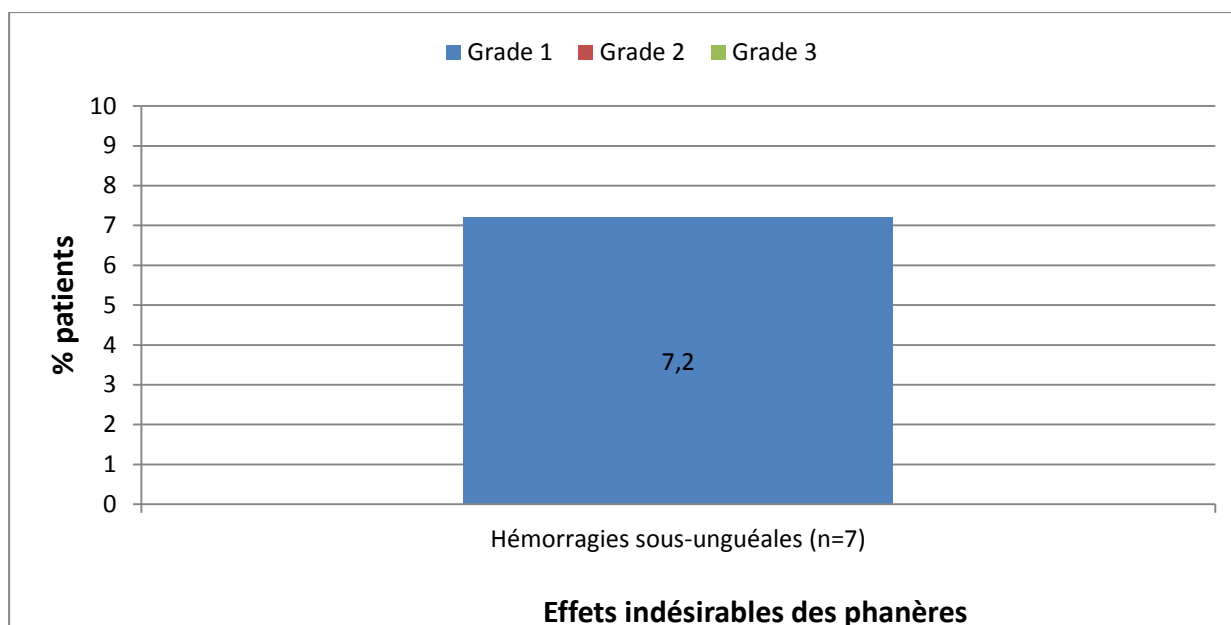


Figure. 32 Incidence des effets indésirables des phanères du bévacizumab selon leurs grades de sévérité.

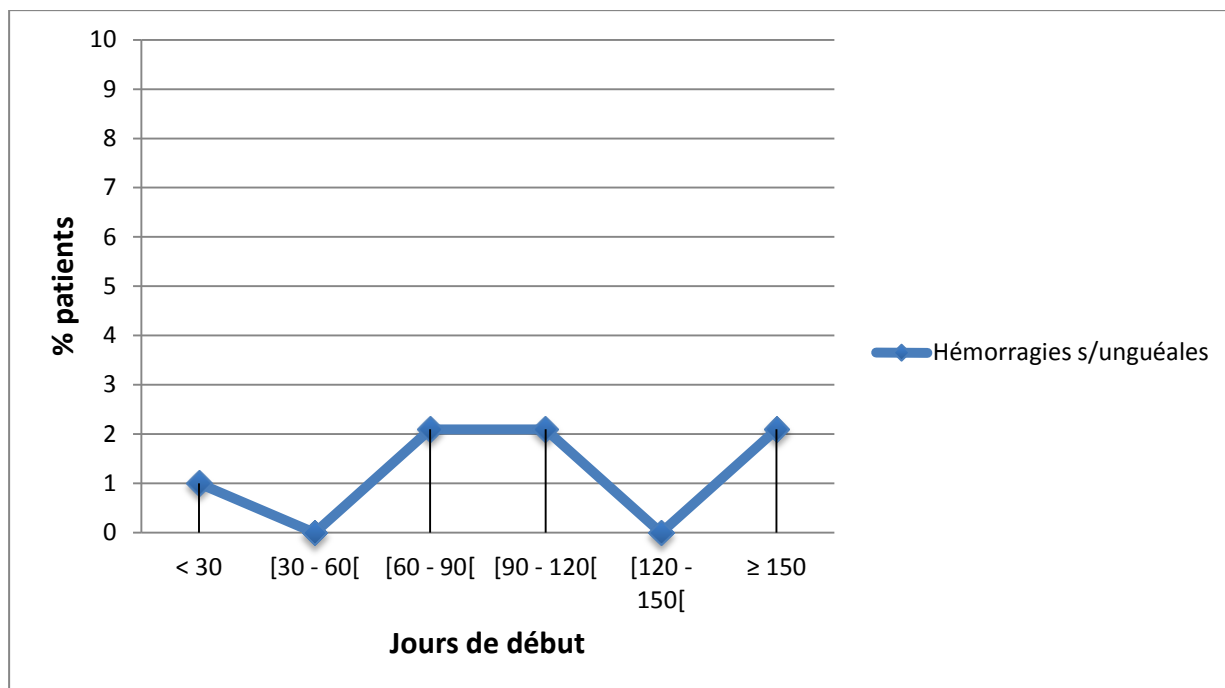


Figure. 33 Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du bévacizumab.

- Effets indésirables dermatologiques du bévacizumab -



Photo 34. Rash acnéiforme de grade 1

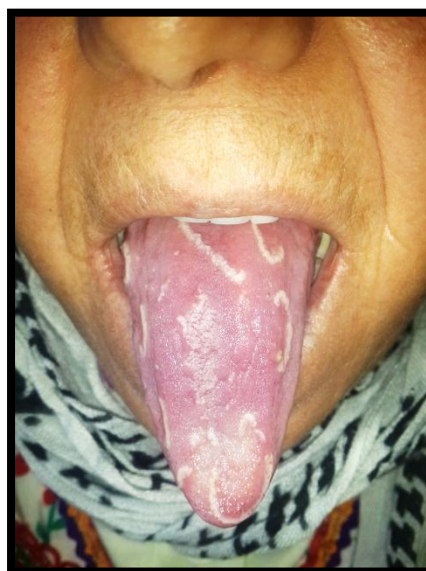


Photo 35. Glossite migratrice bénigne ou langue géographique



Photos 36 et 36 bis. Hémorragies sous-
unguéales en flammèche

ii. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe

❖ Toxicité cutanée

Parmi les patients ayant eu un **rash acnéiforme**, la **moyenne d'âge** était de **54 ans ($\pm 16,7$)**, la **médiane** à **55 ans** avec des extrêmes entre 32 et 78 ans. La proportion des hommes était de **71,4 % (n=5)** et celle des femmes de **28,6% (n=2)**.

Le **prurit** concernait une population d'**âge moyen** autour de **61 ans ($\pm 10,1$)** avec une **médiane** à **61,5 ans** et des extrêmes de 48 à 79 ans. Les **femmes** étaient atteintes dans **2/3 des cas**.

Pour le **rash maculo-papuleux**, la **moyenne d'âge** était de **56 ans ($\pm 18,6$)**, la **médiane** à **53 ans** avec des extrêmes entre 39 et 76 ans. Les **hommes** étaient atteints dans **2/3 des cas**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables cutanés et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 35 Répartition des effets indésirables cutanés du bévacizumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables cutanés					
	Rash acnéiforme		Prurit		Rash maculo-papuleux	
Patients, Nb (%)	07 (7,2)		06 (6,2)		03 (3,1)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans						
Moyenne, (Ecart-type)	54 (±16,7)	60,9 (±12,8)	61 (±10,1)	60,3 (±13,4)	56 (±18,6)	60,5 (±13)
Valeur p	p = 0.181		p = 0.816		p = 0.556	
Sexe, Nb (%)						
Hommes	05 (71,4)		02 (33,3)		02 (66,7)	
Femmes	02 (28,6)		04 (66,7)		01 (33,3)	
Valeur p	p = 0.354		p = 0.279		p = 0.501	

❖ Toxicité muqueuse

La **mucite** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **64 ans (±12,4)** avec une **médiane** à **64 ans** et des extrêmes de 33 à 85 ans. La proportion des **hommes** était de **51,9 % (n=14)** et celle des **femmes** de **48,1 % (n=13)**.

Parmi les patients ayant développé une **épistaxis**, la **moyenne d'âge** était de **56 ans (±13,1)**, la **médiane** à **60 ans** avec des extrêmes entre 29 et 79 ans. **60 % (n=18)** étaient des **hommes** et **40 % (n=12)** des **femmes**.

La **glossite marginale bénigne** concernait une **patiente âgée de 72 ans**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables muqueux et l'âge ou le sexe des patients, sauf pour l'**épistaxis** qui était significativement associée à une **population plus jeune** (p = 0.023).

Tableau. 36 Répartition des effets indésirables muqueux du bévacizumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux			
	Mucite		Epistaxis	
Patients, Nb (%)	27 (27,9)		30 (30,9)	
	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans				
Moyenne, (Ecart-type)	64 (±12,4)	59,1 (±13,2)	56 (±13,1)	62,4 (±12,7)
Valeur p	p = 0.106		p = 0.023	
Sexe, Nb (%)				
Hommes	14 (51,9)		18 (60)	
Femmes	13 (48,1)		12 (40)	
Valeur p	p = 0.732		p = 0.478	

❖ Toxicité des phanères

Parmi les patients ayant développé des **hémorragies sous-unguéales**, la **moyenne d'âge** était de **55,7 ans (±14,2)**, la **médiane** à **62ans** avec des extrêmes entre 32 et 69 ans. Il y avait une nette **prédominance féminine** avec **71,4% (n=5)**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables phanériens et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 37 Répartition des effets indésirables phanériens du bévacizumab selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables phanériens	
	Hémorragies sous-unguéales	
Patients, Nb (%)	7 (7,7%)	
	Oui	Non
Âge, ans		
Moyenne, (écart-type)	55,7 (±14,2)	60,8 (±13,1)
Valeur p	p = 0.327	
Sexe, Nb (%)		
Hommes	02 (28,6)	
Femmes	05 (71,4)	
Valeur p	p = 0.150	

b) Sunitinib :

i. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon leur nature, leurs grades de sévérité et leurs délais de survenue

Dans le groupe traité par sunitinib, **11 (91,7%)** patients ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 38**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par une **mucite** qui était présente chez **83,3%** des patients. **1,6%** des effets indésirables enregistrés étaient de **grade 3**.

Tableau. 38 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au sunitinib.

Effets indésirables dermatologiques : N = 11/12 (91,7%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Syndrome mains-pieds : 09 (75%)	Mucite : 10 (83,3%)	Hémorragies s/unguéales : 03 (25%)	Alopécie : 01 (08,3%)
Xérose cutanée : 02 (16,7%)	Xérostomie : 08 (66,7%)		Dépigmentation pilaire : 03 (25%)
Œdème facial : 03 (25%)	Dysgueusie : 08 (66,7%)		
Coloration jaune : 05 (41,6%)	Coloration jaune de la muqueuse buccale : 04 (33,3%)		
Rash génital : 03 (25%)			
Dépigmentation vitiligoïde du visage : 01cas			

Les délais de survenue des effets indésirables du sunitinib font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 39 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au sunitinib.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Syndrome main-pied	n = 09	Mucite	n = 10	Hémorragies s/unguéales	n = 03
Moyenne (Ecart-type)	41(± 32,1)	Moyenne (Ecart-type)	30(± 25,6)	Moyenne (Ecart-type)	50(± 17,3)
Médiane	30	Médiane	21	Médiane	60
Intervalle	10 – 103	Intervalle	7 – 90	Intervalle	30 - 60
Xérose cutanée	n = 02	Xérostomie	n = 08	Dépigmentation pilaire	n = 03
Moyenne (Ecart-type)	45 (± 34,6)	Moyenne (Ecart-type)	31 (± 18,7)	Moyenne (Ecart-type)	127 (± 33)
Médiane	45	Médiane	25,5	Médiane	111
Intervalle	21 – 70	Intervalle	7 – 60	Intervalle	105 - 165
Œdème facial	n = 03	Dysgueusie	n = 08		
Moyenne (Ecart-type)	59 (± 35,1)	Moyenne (Ecart-type)	40 (± 41,3)		
Médiane	67	Médiane	18		
Intervalle	21 – 90	Intervalle	10 – 129		
Coloration jaune	n = 05	Coloration jaune bouche	n = 04		
Moyenne (Ecart-type)	29(± 14)	Moyenne (Ecart-type)	57 (± 30,8)		
Médiane	21	Médiane	60		
Intervalle	15 - 45	Intervalle	21 - 90		
Rash génital	n = 03				
Moyenne (Ecart-type)	67 (± 65,8)				
Médiane	45				
Intervalle	15 - 141				

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ Toxicité cutanée :

Soixante-quinze pourcent (n=9) des patients du groupe de patients traités par sunitinib ont développé un **syndrome mains-pieds** caractérisé tantôt par des *lésions érythémato-squameuses*, parfois *bulleuses* localisées aux mains et aux pieds, tantôt par un *aspect hyperkératosique* (photos. 37, 38) mimant des durillons surtout au niveau des plantes et siégeant en regard des zones de pression (gros orteil, 5^{ème} métatarse et talon). Ces lésions étaient très gênantes et parfois douloureuses à l'origine d'une véritable impotence fonctionnelle.

Parmi les 09 patients, **33,3% (n=3)** ont présenté des lésions de **grade 1** et **66,6% (n=6)** des lésions de **grade 2**. Le SMP survenait en moyenne **41 jours ($\pm$ 32,1)** après le début du sunitinib avec des extrêmes allant de 10 jusqu'à 103 jours. Les patients étaient traités par émoullients associés parfois à une corticothérapie locale.

La **xérose cutanée** était observée chez **16,7% (n=2)** patients. Elle était **d'intensité légère à modérée**. Elle survenait en moyenne **6 semaines** après le début du traitement (21 à 70 jours).

Un **Œdème facial** était rapporté par **25% (n=3)** des patients. Il était principalement de **grade 1 (66,7%)**. Il survenait en moyenne à partir du **2^{ème} mois** de traitement et régressait en quelques jours. Il pouvait récidiver lors des cures suivantes.

Une **coloration jaune du tégument**, (**photo. 39**) spécifique au sunitinib, était apparue chez **41,6% (n=5)** des patients. Elle apparaissait en général les **4 premières semaines**.

Un **rash génital** (**photo. 40**) était observé chez **25% (n=3)** des patients. Il était caractérisé par un **érythème desquamatif** siégeant au niveau du **scrotum** et parfois prurigineux. Une corticothérapie locale permettait une régression des lésions.

Enfin, un cas de **dépigmentation vitiligoïde du visage** (**photo. 41**) a été observé chez **une patiente**. Il s'agissait de multiples **macules hypochromiques**, localisées au front, asymptomatiques et apparues la **6^{ème} semaine** de traitement.

- Effets indésirables cutanés du sunitinib -

Photos 37 et 38. Syndrome mains pieds (forme hyperkératosique)





Photo 39.
Coloration jaune
du tégument
caractéristique
au sunitinib



Photo 40. Rash génital (lésions
érythémato-squameuses du
scrotum)



Photo 41. Dépigmentation
vitiligoïde du front

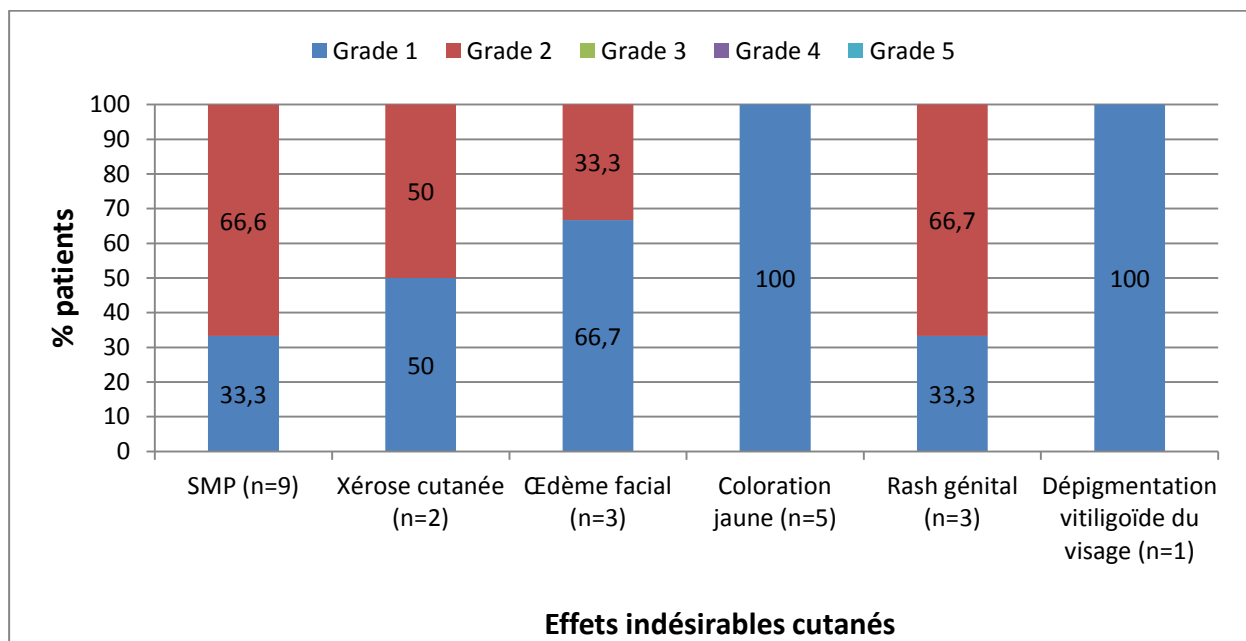
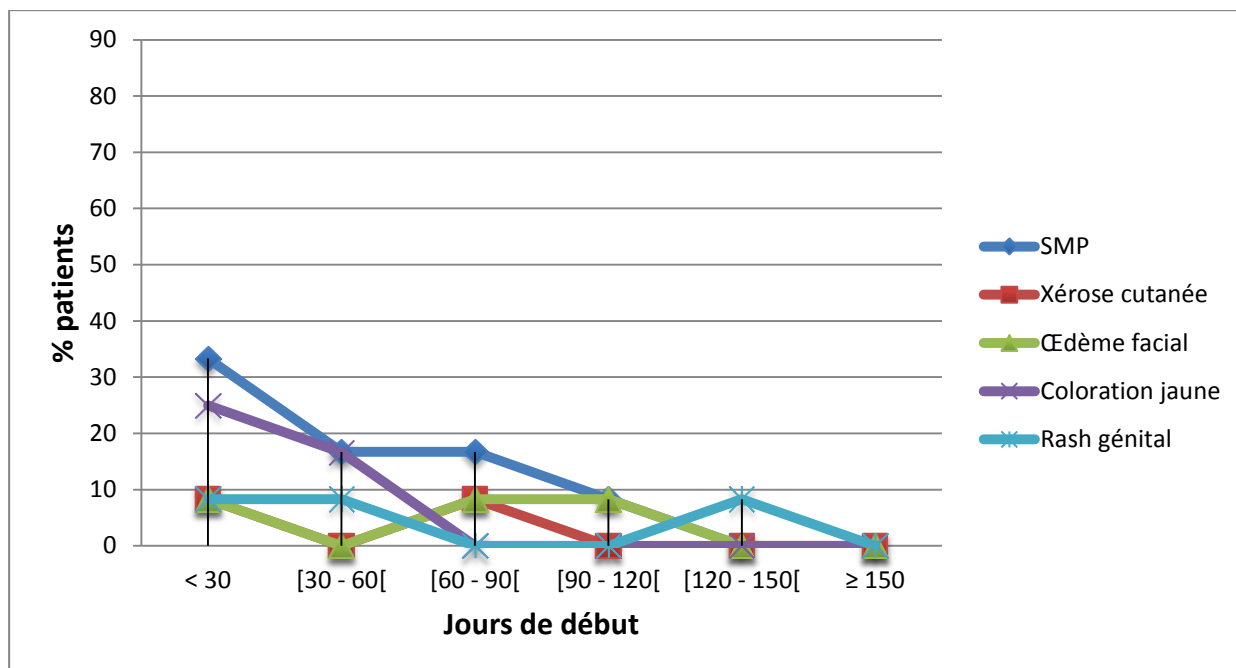


Figure. 34 Incidences des effets indésirables cutanés du sunitinib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 35 Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du sunitinib.

❖ Toxicité muqueuse

Quatre-vingt-trois pourcent ($n=10$) des patients ont présenté une **mucite**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans 33,3% ($n=4$) des cas, d'un **érythème muqueux** dans 25% ($n=3$) des cas, d'une **dysesthésie orale** dans 16,7% ($n=2$) des cas et d'une **chéilite érosive** dans 08,3% ($n=1$) des cas ((photos. 42, 42 bis, 43).

Ces lésions étaient classées de **grade 1** dans 40% ($n=4$) des cas, de **grade 2** dans 50% ($n=5$) des cas et de **grade 3** dans 10% ($n=1$) des cas. Elles étaient apparues en moyenne à **30 jours** ($\pm 25,6$) avec une **médiane** à **21 jours** et des extrêmes entre 7 et 90 jours. Les récurrences étaient fréquentes durant la période de suivi.

Une **xérostomie** était observée chez 66,7% ($n=8$) des patients. Elle était de **grade 1** dans 62,5% ($n=5$) des cas et de **grade 2** dans 37,5% ($n=3$) des cas. Elle était apparue en moyenne **31 jours** ($\pm 18,7$) après le début du traitement (de 7 à 60 jours).

66,7% ($n=8$) des patients se plaignaient d'une **dysgueusie**. Elle était de **grade 1** dans 75% ($n=6$) des cas et de **grade 2** dans 25% ($n=2$) des cas. Son délai de survenue était en moyenne de **40 jours** ($\pm 41,3$) (de 10 à 129 jours).

Enfin, 33,3% (n=4) de cas de **coloration jaune de la muqueuse endobuccale** (photo. 44) ont été constatés chez les patients durant le traitement. Elle était observée dès le 1^{er} mois après le début du sunitinib.

- Effets indésirables muqueux du sunitinib -



Photos 42 et 42 bis.

Mucite de grade 2 :
chéilite érosive avec
un érythème
muqueux



Photo 43. Mucite de grade 1 :
lésion aphtoïde de la muqueuse
jugale



Photo 44. Coloration jaune de la muqueuse
buccale (palais)

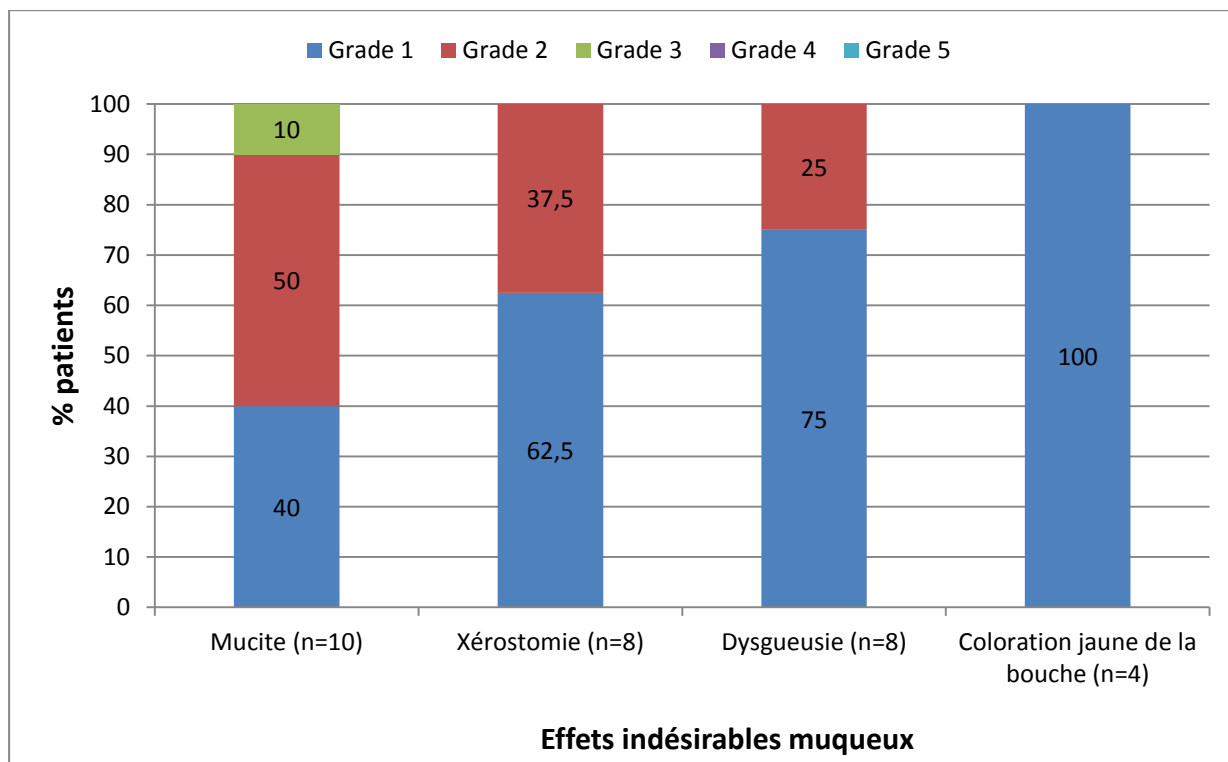
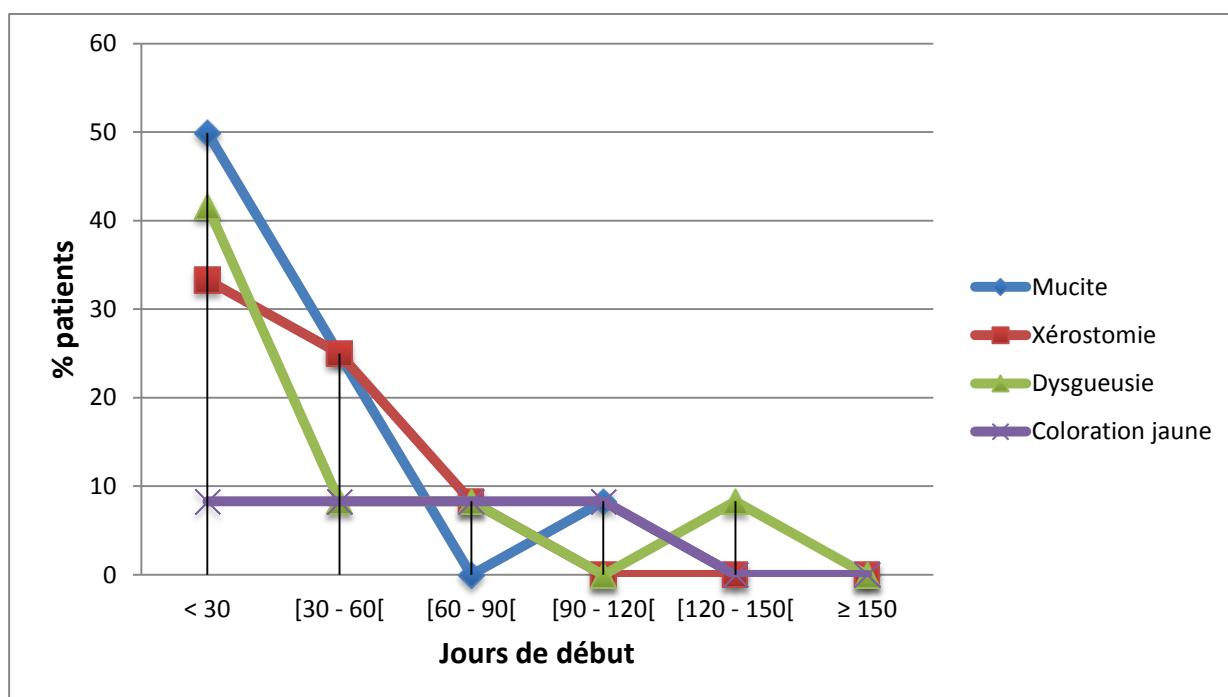


Figure. 36 Incidences des effets indésirables muqueux du sunitinib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 37 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du sunitinib.

❖ Toxicité des phanères

Des **hémorragies sous-unguéales** étaient observées chez 25% (n=3) des patients (photo. 47). Elles siégeaient surtout aux mains et sur plusieurs doigts. Il était difficile de préciser leur délai de survenue, mais elles semblaient apparaître autour du 2^{ème} mois de traitement.

Une **dépigmentation pilaire** touchant le cuir chevelu, les sourcils et même la moustache était constatée chez 25% (n=3) des patients (photos. 45, 45 bis, 46).

Enfin, un cas d'**alopécie** de grade 2 était observé après 6 semaines de traitement (photo. 46).

- Effets indésirables phanériens du sunitinib -

Photos 45 et 45 bis.
Dépigmentation
pilaire (moustache et
sourcils)



Photo 46.
Dépigmentation
des cheveux et
alopécie

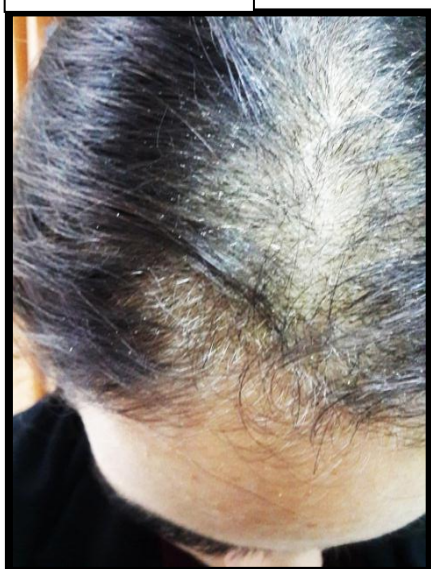


Photo 47. Hémorragies sous-unguéales



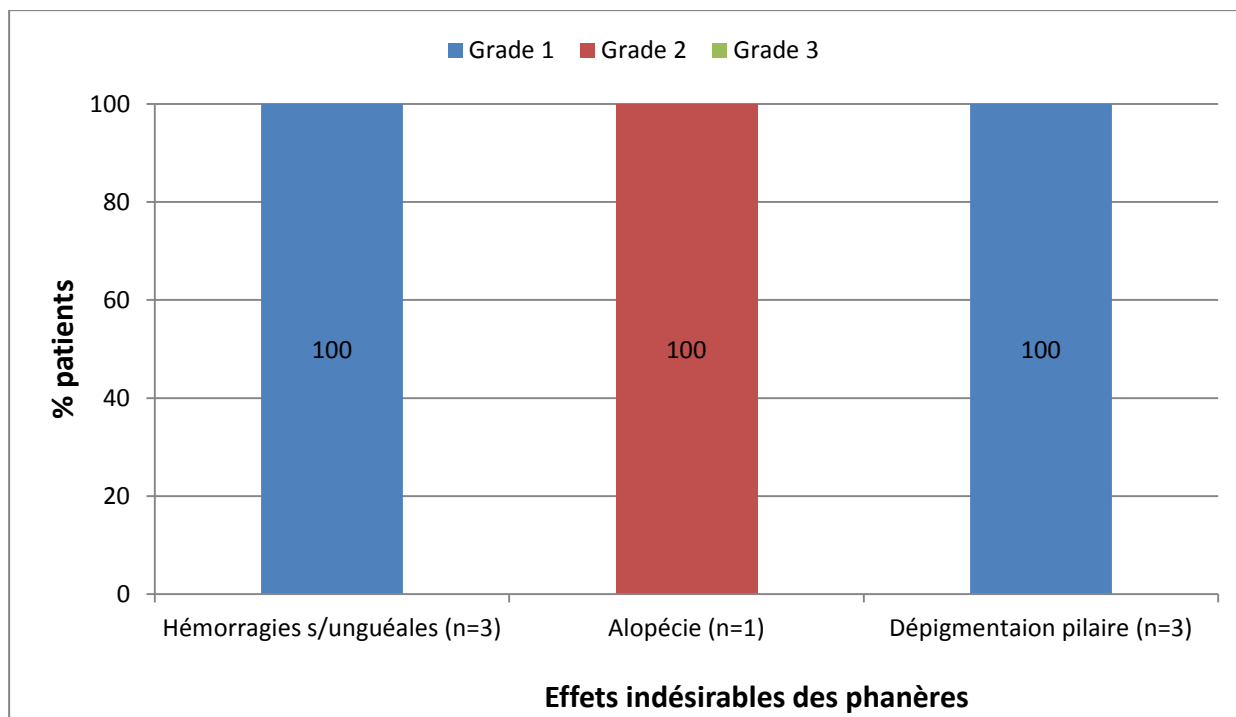
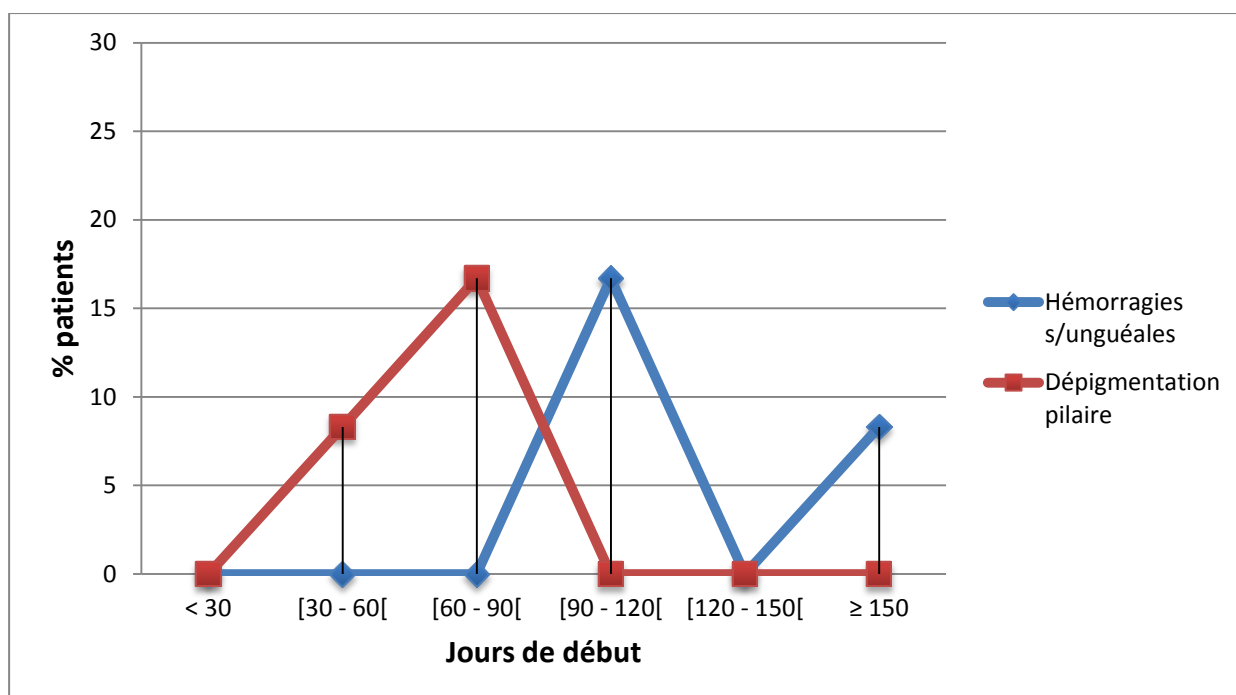


Figure. 38 Incidences des effets indésirables des phanères du sunitinib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 39 Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du sunitinib.

ii. Répartition des effets indésirables dermatologiques selon l'âge et le sexe

❖ Toxicité cutanée

Parmi les patients ayant développé un **syndrome mains-pieds**, la **moyenne d'âge** était de **58,6 ans ($\pm 9,5$)**, la **médiane** à **60 ans** avec des extrêmes entre 44 et 77ans. Il concernait **44,4% (n=4)** des **hommes** et **55,6% (n=05)** des **femmes**.

La **xérose cutanée** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **31 ans ($\pm 18,3$)** avec une **médiane** à **31 ans** et des extrêmes de 18 à 44 ans. Les **hommes** et les **femmes** étaient atteints de **façon égale**.

L'**œdème facial** concernait une population d'**âge moyen** autour de **60 ans ($\pm 6,0$)** avec une **médiane** à **63 ans** et des extrêmes de 53 à 64 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **66,7%** des cas (**n=2**) et les **femmes** dans **33,3% (n=1)**.

Les patients ayant présenté une **coloration jaune du tégument** avaient une **moyenne d'âge** de **51,8 ans (± 19)**, une **médiane** à **60 ans** avec des extrêmes de 18 à 63 ans. Elles concernaient **un homme (20%)** et **4 femmes (80%)**.

Pour le **rash génital**, la **moyenne d'âge** était de **55 ans ($\pm 7,2$)**, la **médiane** à **53 ans** avec des extrêmes entre 49 et 63 ans. L'atteinte était exclusivement **masculine**.

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables cutanés et l'âge ou le sexe des patients, sauf pour la **xérose cutanée** et le **rash génital** qui sont significativement associés à une **population plus jeune** et au **sexe masculin** respectivement ($p = 0.002$ et $p = 0.018$)

Tableau. 40 Répartition des effets indésirables cutanés du sunitinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables cutanés									
	Syndrome mains-pieds		Xérose cutanée		Œdème facial		Coloration jaune		Rash génital	
Patients, Nb (%)	09 (75)		02 (16,7)		03 (25)		05 (41,6)		03 (25)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans										
Moyenne, (Ecart-type)	58,6 (±9,5)	47,3 (±25,4)	31 (±18,3)	60 (±7,4)	60 (±6,0)	54,4 (±16,5)	51,8 (±19)	58,7 (±11)	55 (±7,2)	56,1 (±16,6)
Valeur p	p = 0.261		p = 0.002		p = 0.591		p = 0.443		p = 0.915	
Sexe, Nb (%)										
Hommes	04 (44,4)		01 (50)		02 (66,7)		01 (20)		03 (100)	
Femmes	05 (55,6)		01 (50)		01 (33,3)		04 (80)		00 (00)	
Valeur p	p = 0.735		p = 0.793		p = 0.310		p = 0.198		p = 0.018	

❖ Toxicité muqueuse

La **mucite** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **53 ans (±13,8)** avec une **médiane** à **58,5 ans** et des extrêmes de 18 à 64 ans. La proportion des hommes était de **40%** (**n=4**) et celle des femmes de **60%** (**n=6**).

Parmi les patients ayant développé une **xérostomie** et/ou une **dysgueusie**, la **moyenne d'âge** était de **53 ans (±15)**, la **médiane** à **58,5 ans** avec des extrêmes entre 18 et 64 ans. Dans les 2 cas, **37,5%** étaient des **hommes** et **62,5%** des **femmes**.

La **coloration jaune de la muqueuse endobuccale** a atteint des patients dont la **moyenne d'âge** était de **57,7 ans (±3,5)** avec une **médiane** de **58,5 ans** et des extrêmes allant de 53 à 61 ans. Les **hommes** étaient atteints dans **25%** des cas (**n=1**) et les **femmes** dans **75%** des cas (**n=3**).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables muqueux et l'âge ou le sexe des patients.

Tableau. 41 Répartition des effets indésirables muqueux du sunitinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux							
	Mucite		Xérostomie		Dysgueusie		Coloration jaune	
Patients, Nb (%)	10 (83,3)		08 (66,7)		08 (66,7)		04 (33,3)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans								
Moyenne, (Ecart-type)	53 (±13,8)	70,5 (±9,1)	53 (±15)	61,2 (±13,6)	53 (±15)	61,5 (±13,5)	57,7 (±3,5)	54,8 (±18)
Valeur p	p = 0.122		p = 0.386		p = 0.364		p = 0.763	
Sexe, Nb (%)								
Hommes	04 (40)		03 (37,5)		03 (37,5)		01 (25)	
Femmes	06 (60)		05 (62,5)		05 (62,5)		03 (75)	
Valeur p	p = 0.793		p = 0.679		p = 0.679		p = 0.408	

❖ Toxicité des phanères

Parmi les patients ayant développé des **hémorragies s/unguéales**, la **moyenne d'âge** était de **42,3 ans (±21,7)**, la **médiane** à **49 ans** avec des extrêmes entre 18 et 60 ans. Les **hommes** étaient touchés dans **33,3%** des cas (**n=1**) et les **femmes** dans **66,7%** des cas (**n=2**).

La **dépigmentation pilaire** atteignait des patients dont la **moyenne d'âge** était de **52,6 ans (±30,8)** avec une **médiane** à **63 ans** et des extrêmes de 18 à 63 ans. Les hommes étaient atteints dans **33,3%** (**n=1**) des cas et les **femmes** dans **66,7%** des cas (**n=2**).

Il n'y a pas d'association significative entre les effets indésirables phanériens et l'âge ou le sexe des patients, sauf pour les **hémorragies sous-unguéales** qui sont significativement associés à une **population plus jeune** ($p = 0.058$).

Tableau. 42 Répartition des effets indésirables phanériens du sunitinib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables phanériens			
	Hémorragies sous-unguéales		Dépigmentation pileaire	
Patients, Nb (%)	03 (25)		03 (25)	
	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans				
Moyenne, (écart-type)	42,3 (±21,7)	60,3 (±8,9)	52,6 (±30,8)	56,9 (±6,9)
Valeur p	p = 0.058		p = 0.684	
Sexe, Nb (%)				
Hommes	01 (33,3)		01 (33,3)	
Femmes	02 (66,7)		02 (66,7)	
Valeur p	p = 0.735		p = 0.735	

c) Sorafénib :

i. Caractéristiques des patients et des effets indésirables dermatologiques sous sorafénib

Dans le groupe traité par sorafénib, **100%** des patients ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 43**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par la **dysgueusie** présente chez **83,3%** des patients. **13%** des effets indésirables enregistrés étaient de **grade 3**.

Tableau. 43 Incidences des effets indésirables dermatologiques liés au sorafénib.

Effets indésirables dermatologiques : N = 06/06 (100%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Syndrome mains-pieds : 03 (50%)	Mucite : 04 (66,7%)	Hémorragies s/unguéales : 01 (16,7%)	Alopécie : 03 (50%)
Xérose cutanée : 01 (16,7%)	Xérostomie : 03 (50%)		Dysesthésie du scalp : 02 (33,3%)
Rash érythémateux : 02 (33,3%)	Dysgueusie : 05 (83,3%)		Texture anormale des cheveux : 02 (33,3%)
Erythème facial : 02 (33,3%)			
Eruption naevique: 02 (33,3%)			
Hyperkératose des mamelons : 01cas (16,7%)			

Les délais de survenue des effets indésirables du sorafénib font l'objet d'une présentation conjointe à chaque effet indésirable en fonction de sa localisation plus bas.

Tableau. 44 Délais de survenue des effets indésirables dermatologiques liés au sorafénib.

Toxicités cutanées		Toxicités des muqueuses		Toxicités des phanères	
Syndrome mains-pieds	n = 03	Mucite	n = 04	Alopécie	n = 03
Moyenne (Ecart-type)	42 (± 30,5)	Moyenne (Ecart-type)	18 (± 9,7)	Moyenne (Ecart-type)	67 (± 20,4)
Médiane	60	Médiane	18	Médiane	60
Intervalle	7 – 60	Intervalle	7 – 30	Intervalle	51 - 90
Rash érythémateux	n = 02	Xérostomie	n = 03	Dysesthésies du scalp	n = 02
Moyenne (Ecart-type)	11 (± 5,6)	Moyenne (Ecart-type)	17 (± 3,4)	Moyenne (Ecart-type)	11 (± 5,6)
Médiane	11	Médiane	15	Médiane	11
Intervalle	7 – 15	Intervalle	15 - 21	Intervalle	7 - 15
Erythème facial	n = 02	Dysgueusie	n = 05	Texture anormale des cheveux	n = 02
Moyenne (Ecart-type)	14 (± 9,8)	Moyenne (Ecart-type)	61 (± 68)	Moyenne (Ecart-type)	75 (±21,2)
Médiane	14	Médiane	15	Médiane	75
Intervalle	7 - 21	Intervalle	7 - 150	Intervalle	60 - 90
Eruption nævique	n = 02				
Moyenne (Ecart-type)	90 (± 84,8)				
Médiane	90				
Intervalle	30 - 150				

La moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle sont exprimés en jours.

❖ Toxicité cutanée :

Cinquante pourcent (n=3) des patients du groupe traité par sorafénib, **un homme** et **deux femmes** avec une moyenne d'âge de 59 ans (39 à 74 ans), ont développé un **syndrome mains-pieds** caractérisé par des *lésions hyperkératosiques palmo-plantaires*. Aux paumes, les lésions siégeaient au niveau des zones d'appui (métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes) avec un aspect *fissuraire* très douloureux. On notait parfois un *halo érythémateux*. Aux plantes, les lésions étaient d'aspect similaire, bien limitées et localisées aux zones d'appui (base du gros orteil, 5^{ème} métatarso-phalangienne et talon) gênant considérablement la marche.

Parmi les 03 patients, **66,7% (n=2)** avaient un SMP de **grade 1** et **33,3% (n=1)** des lésions de **grade 2**.

Le SMP survenait en moyenne **42 jours ($\pm$ 30,5)** après le début du sorafénib avec des extrêmes allant de 7 jusqu'à 60 jours. Des soins locaux et des conseils de chaussage étaient prodigués aux patients. Des topiques kératolytiques venaient compléter la prise en charge.

La **xérose cutanée** a été observée chez **une patiente de 64 ans**. Elle était **d'intensité modérée (grade 2)** et était apparue **2 mois** après le début du traitement (**photo. 48**).

Un **rash érythémateux** était rapporté par **02 patients** à l'interrogatoire mais non constaté à l'examen clinique. Il s'agissait d'un **homme de 55 ans** et d'une **femme de 39 ans** qui avaient choisi de consulter en oncologie dans le cadre de l'urgence. Le rash avait cédé sous antihistaminiques et corticothérapie orale. Il était survenu à 7 jours pour l'un et à 15 jours pour l'autre.

La patiente précédente ainsi qu'une autre **femme de 74 ans** ont présenté un **érythème facial (photo. 49)**. Il était localisé aux régions malaires chez l'une et étendu à tout le visage chez l'autre. Il était apparu les **1ères semaines** de traitement (7 et 21 jours).

Deux cas d'éruptions naeviques étaient observés, l'un chez un **homme de 74 ans** et l'autre chez une **femme de 39 ans**. Ces éruptions étaient caractérisées par l'apparition en quelques semaines de plusieurs **macules pigmentées** sur le tronc chez l'un et dans le cou chez l'autre (**photo. 50, 50 bis**). Elles ont été constatées après **1 et 5 mois** de traitement respectivement.

Enfin, des **lésions squamo-croûteuses des mamelons** étaient apparues chez **une patiente de 64 ans** au cours du **3^{ème} mois** de traitement (**photo. 51**). Elles peuvent être rapprochées de l'hyperkératose des mamelons déjà décrite sous sorafénib.

Il n'y a aucune différence significative dans la répartition des effets indésirables cutanés du sorafénib en fonction de l'âge ou du sexe, sauf pour le **rash érythémateux** qui semble significativement associé à une **population plus jeune** ($p = 0.038$).

- Effets indésirables cutanés du sorafénib -



Photo 48.

**Xérose
cutanée de
grade 2**



Photo 49.

**Erythème facial
(épargnant la
région péri
orbitaire**

Photos 50 et 50 bis.

Nævi éruptifs

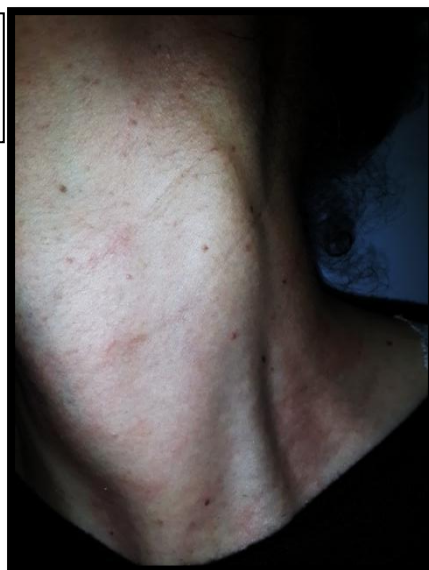


Photo 51.

Hyperkératose des mamelons

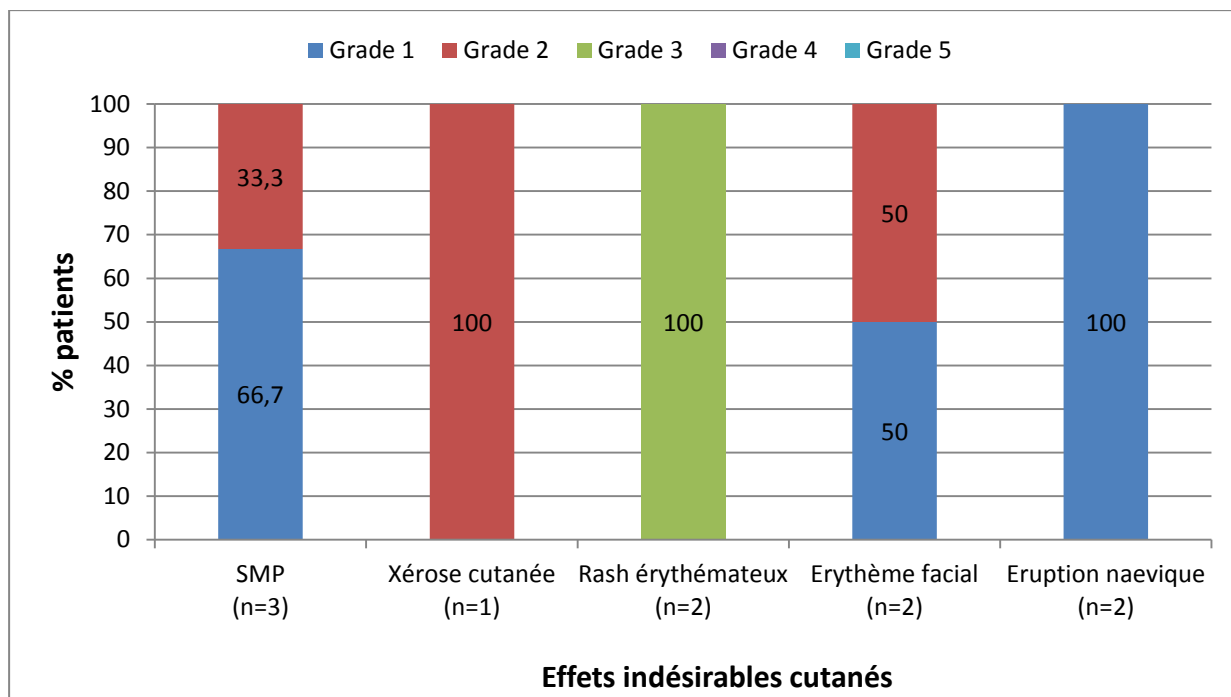
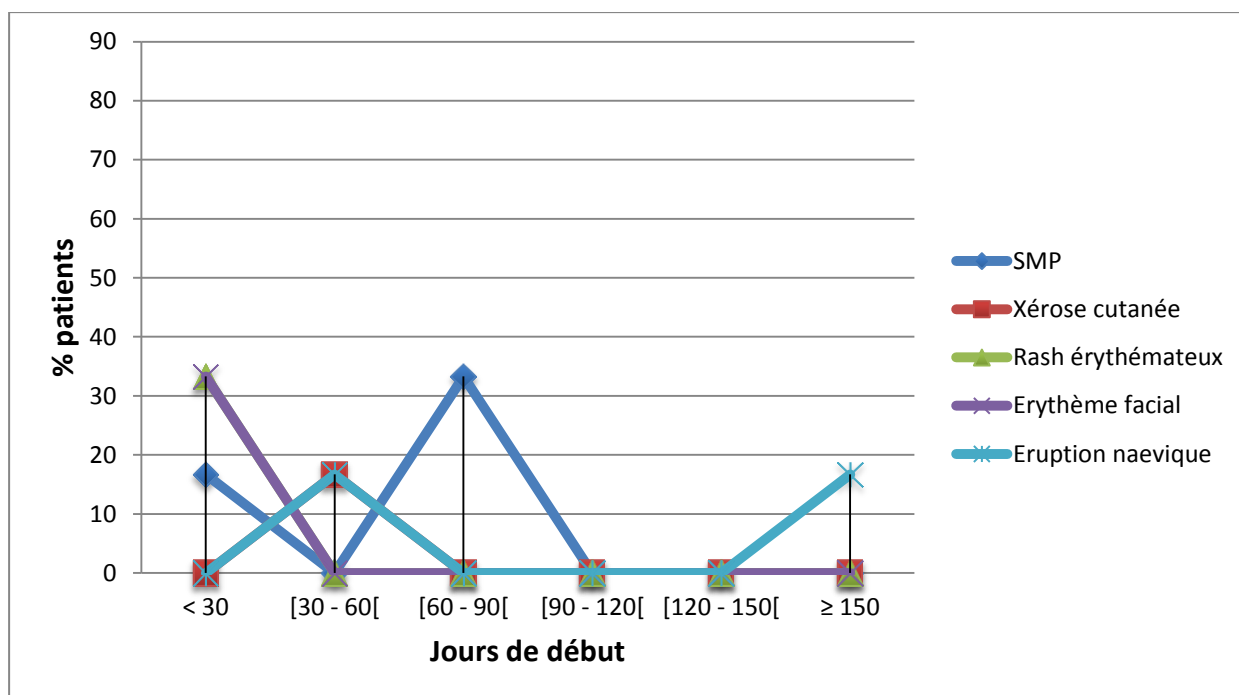


Figure. 40 Incidences des effets indésirables cutanés du sorafénib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 41 Chronologie d'apparition des effets indésirables cutanés du sorafénib.

Tableau. 45 Répartition des effets indésirables cutanés du sorafénib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables cutanés							
	Syndrome mains-pieds		Rash érythémateux		Erythème facial		Eruption naéviqve	
Patients, Nb (%)	03 (50)		02 (33,3)		02 (33,3)		02 (33,3)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans								
Moyenne, (Ecart-type)	59 (±18)	68,6 (±14,5)	47 (±11,3)	72,2 (±8,8)	56,5 (±24,7)	67,5 (±12,1)	56,5 (±24,7)	67,5 (±12,1)
Valeur p	p = 0.510		p = 0.038		p = 0.478		p = 0.478	
Sexe, Nb (%)								
Hommes	01 (33,3)		01 (50)		01 (50)		01 (50)	
Femmes	02 (66,7)		01 (50)		01 (50)		01 (50)	
Valeur p	p = 0.083		p = 0.540		p = 0.540		p = 0.540	

❖ Toxicité muqueuse

Plus de soixante-six pourcent (n= 4) des patients, 3 hommes et 1 femme, dont la moyenne d'âge était de 62 ans (±12,5) (de 55 à 84 ans), ont présenté une **mucite**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans la moitié des cas et d'un **érythème muqueux** dans l'autre moitié des cas.

Ces lésions étaient classées de **grade 1** dans 25% (n=1) des cas, de **grade 2** dans 25% (n=1) des cas et de **grade 3** dans 50% (n=2) des cas. Elles étaient apparues en moyenne à 18 jours (± 9,7) avec une **médiane** à 18 jours et des extrêmes entre 7 et 30jours. Leur évolution était semblable à celles des mucites secondaires au sunitinib et répondaient aux mêmes règles thérapeutiques.

Une **xérostomie** était observée chez 50% (n=3) des patients, 2 hommes et 1 femme, avec une **moyenne d'âge** de 62 ans (±6,2) (de 55 à 67 ans). Elle était de **grade 1** dans 66,7% (n=2) des cas et de **grade 2** dans 33,3% (n=1) des cas. Elle était apparue en moyenne 17 jours (± 3,4) après le début du traitement (de 15 à 21 jours).

83,3% (n=5) des patients, 3 hommes et 2 femmes se plaignaient d'une **dysgueusie**. Leur **moyenne d'âge** était de 63,2 ans (±17,3) (de 39 à 84 ans). La dysgueusie était de **grade 1** dans 40% (n=2) des cas et de **grade 2** dans 60% (n=3) des cas. Elle survenait en moyenne après 2 mois de traitement (de 7 à 150 jours).

Il n'y a aucune différence significative dans la répartition des effets indésirables muqueux du sorafénib en fonction de l'âge ou du sexe.

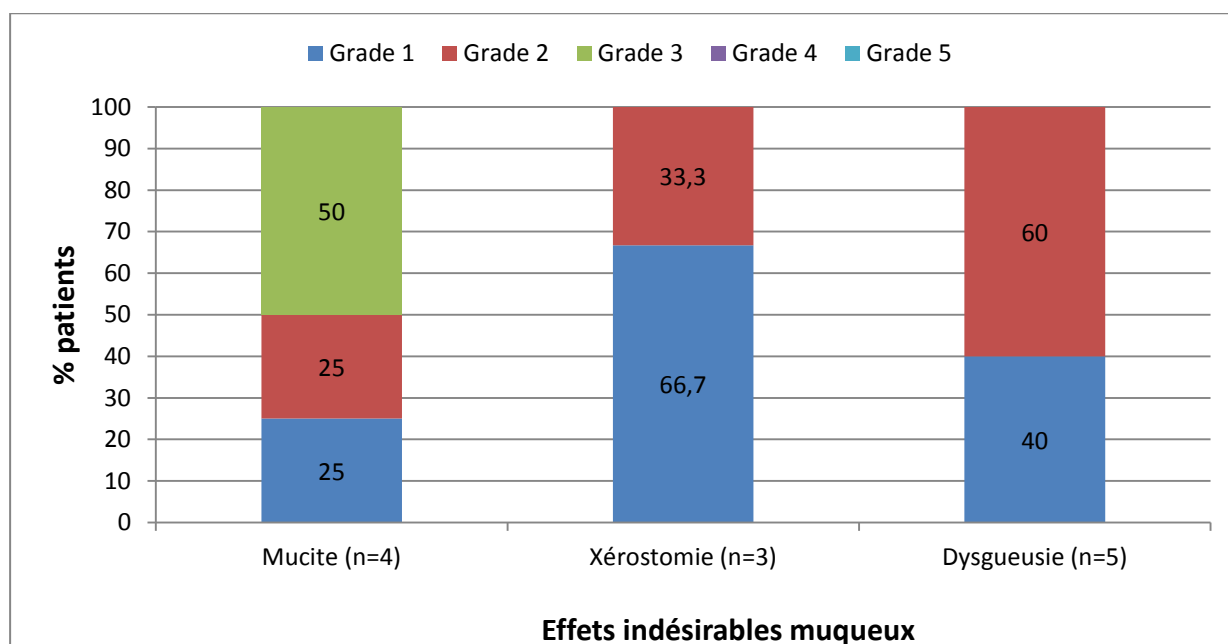
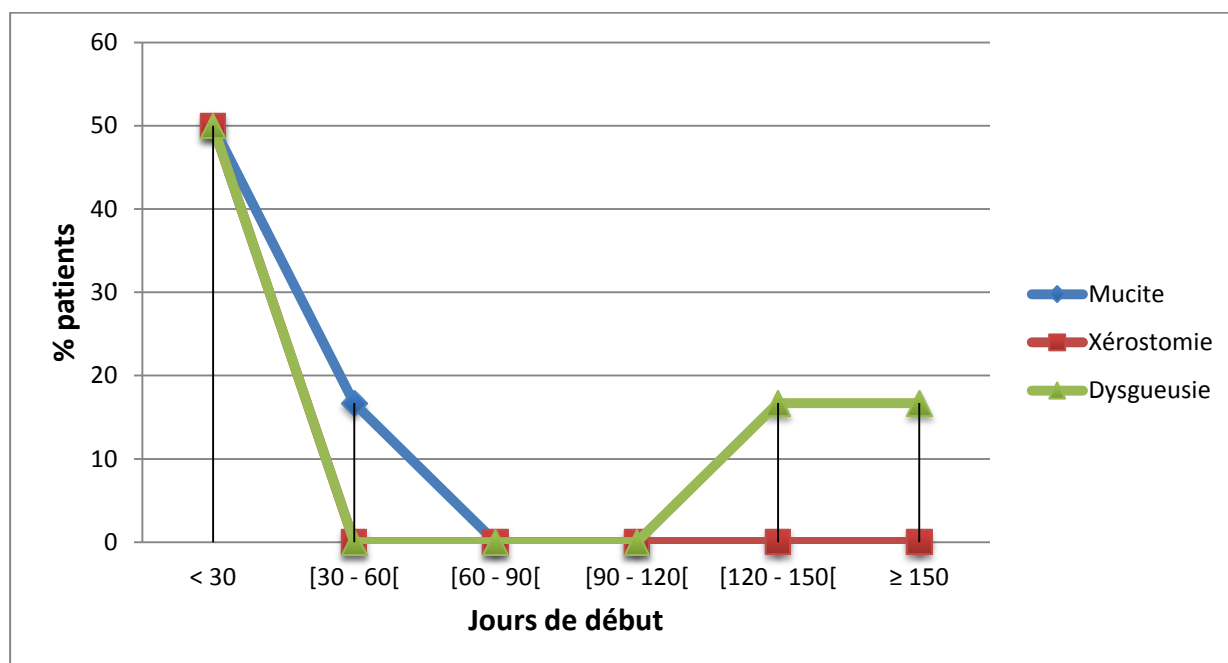


Figure. 42 Incidences des effets indésirables muqueux du sorafénib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 43 Chronologie d'apparition des effets indésirables muqueux du sorafénib.

Tableau. 46 Répartition des effets indésirables muqueux du sorafénib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables muqueux					
	Mucite		Xérostomie		Dysgueusie	
Patients, Nb (%)	04 (66,7)		03 (50)		05 (83,3)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans						
Moyenne, (Ecart-type)	69,2 (±12,5)	53 (±19,8)	62 (±6,2)	65,6 (±23,6)	63,2 (±17,3)	67 /
Valeur p	p = 0.270		p = 0.808		p = 0.851	
Sexe, Nb (%)						
Hommes	03 (75)		02 (66,7)		03 (60)	
Femmes	01 (25)		01 (33,3)		02 (40)	
Valeur p	p = 0.540		p = 1.000		p = 0.439	

❖ Toxicité des phanères

Des **hémorragies sous-unguéales** étaient visibles chez **une patiente** au niveau du 2^{ème} doigt de la main droite après **2 mois** de traitement.

Trois cas (50%) d'alopécie chez **un homme et deux femmes** étaient constatés. Leur **moyenne d'âge** était de **59 ans (±18)** (de 39 à 74 ans). L'alopécie était observée à partir du **2^{ème} mois** de traitement. Elle était de **grade 1** dans **deux cas (66,7%)** et de **grade 2** dans **un cas (33,3%)**.

Une **dysesthésie du scalp** était rapportée par **02 patientes** âgées de **39 et 64 ans**. Il s'agissait d'une sensation de brûlure spontanée ou provoquée par un contact minime avec le cuir chevelu. Cette sensation apparaissait dès les **1^{ères} semaines** après le début du sorafénib.

Enfin, une impression de **modification de la texture des cheveux (secs et bouclés)** était décrite par **02 patients, un homme et une femme** âgés respectivement de **74 et 39 ans**. Elle semblait apparaître **entre 2 et 3 mois** de traitement.

Il n'y a pas de différence significative dans la répartition des effets indésirables phanériens entre les deux sexes, sauf pour la **dysesthésie du scalp** qui est significativement présente dans le **sexe féminin** (p = 0.014).

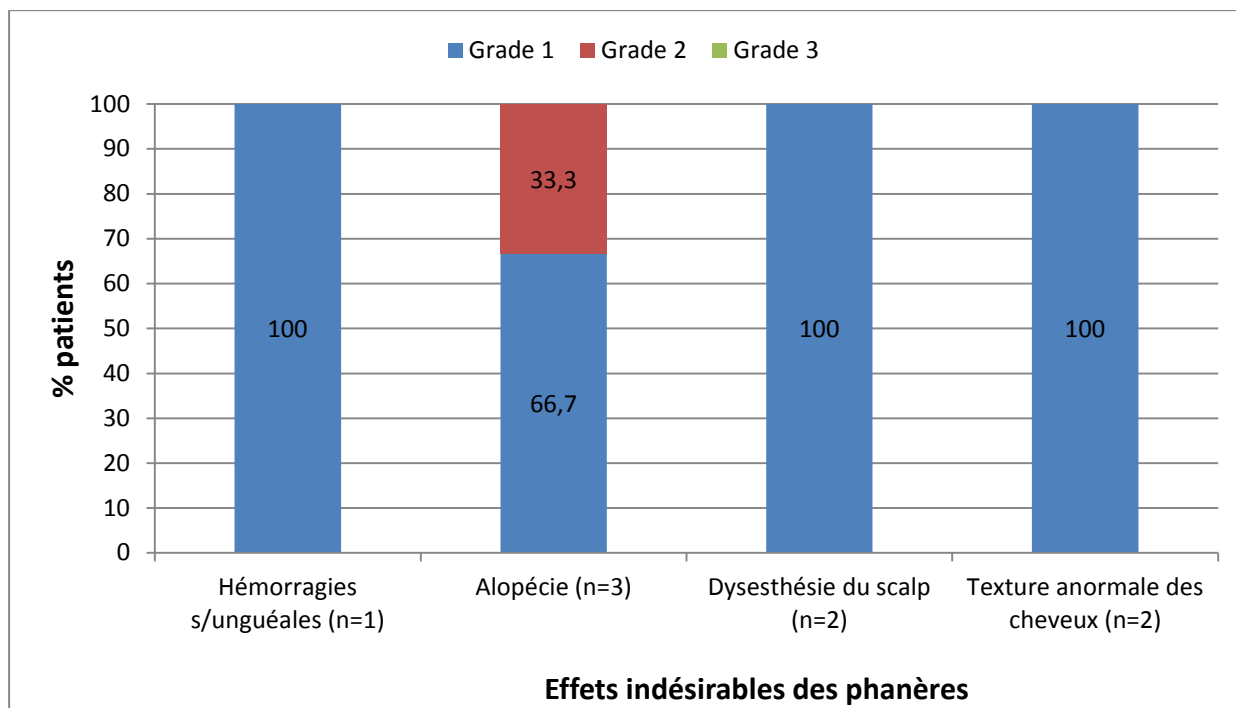
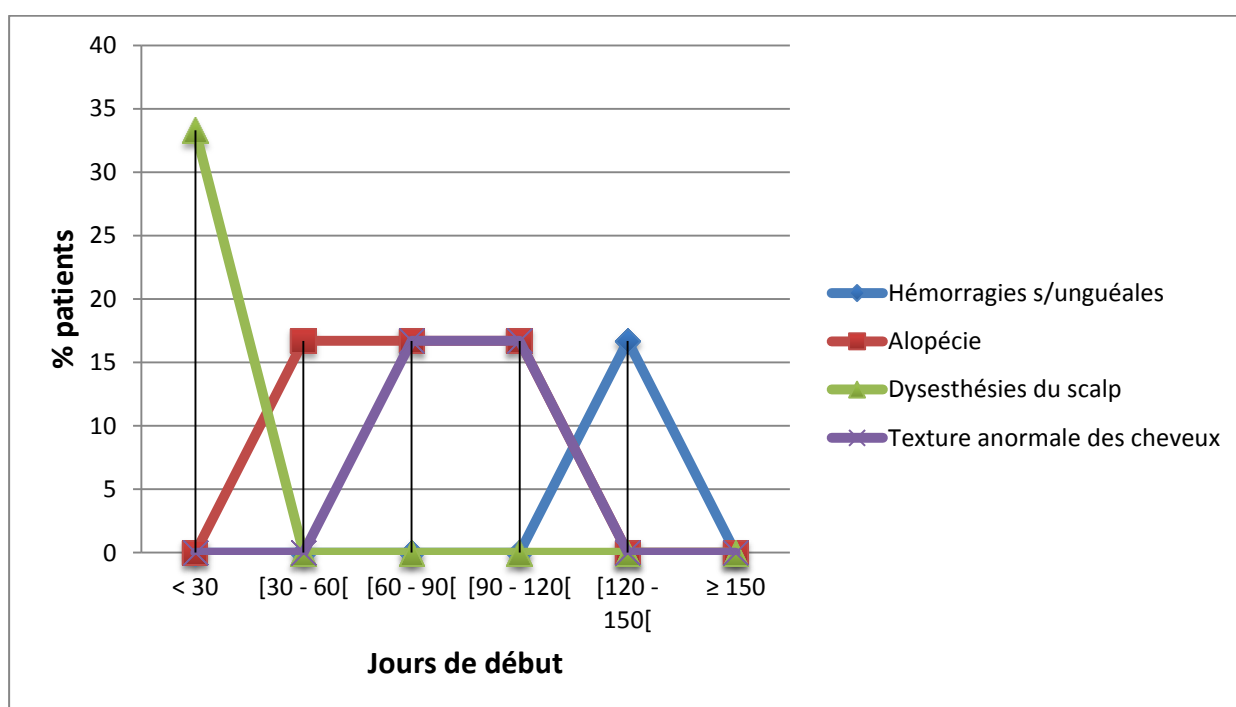


Figure. 44 Incidences des effets indésirables des phanères du sorafénib selon leurs grades de sévérité.



Seuls les effets indésirables dont l'incidence est $\geq 10\%$ sont présentés.

Figure. 45 Chronologie d'apparition des effets secondaires des phanères du sorafénib.

Tableau. 47 Répartition des effets indésirables phanériens du sorafénib selon l'âge et le sexe.

Caractéristiques	Effets indésirables phanériens					
	Alopécie		Dysesthésie du scalp		Texture anormale	
Patients, Nb (%)	03 (50)		02 (33,3)		02 (33,3)	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Âge, ans						
Moyenne, (Ecart-type)	59 (±18)	68,6 (±14,5)	51,5 (±17,6)	70 (±12,1)	56,5 (±24,7)	67,5 (±12,1)
Valeur p	p = 0.510		p = 0.196		p = 0.478	
Sexe, Nb (%)						
Hommes	01 (33,3)		00 (00)		01 (50)	
Femmes	02 (66,7)		02 (100)		01 (50)	
Valeur p	p = 0.083		p = 0.014		p = 0.540	

d) Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre le sunitinib et le sorafénib

Parmi les toxicités dermatologiques communes aux inhibiteurs du VEGFR, seule l'**alopécie** est significativement présente avec le sorafénib en comparaison avec le sunitinib ($p = 0.045$). Il n'y a pas de différence significative ni dans l'incidence globale ni dans l'incidence des formes sévères des autres effets indésirables dermatologiques entre le sunitinib et le sorafénib. (Tableau. 48)

Tableau. 48 Comparaison des effets indésirables des anti-VEGFR selon leurs natures, leurs fréquences et leur sévérité

	Sunitinib (n = 12)		Sorafénib (n = 6)		Valeur p
	Tous grades, %	Grade ≥ 3, (%)	Tous grades, %	Grade ≥ 3, (%)	
Syndrome mains-pieds	75	0	50	0	0.289
Xérose cutanée	17	0	17	0	1.000
Œdème facial	25	0	/	/	/
Erythème facial	/	/	33	/	/
Rash cutané	/	0	33	0	/
Rash génital	25	0	/	/	/
Coloration jaune cutanée	41,6	/	/	/	/
Eruption naëvique	/	/	33	/	/
Mucite	83	10	67	50	0.423 (0.208)
Xérostomie	67	0	50	0	0.494
Dysgueusie	67	/	83	/	0.457
Coloration jaune buccale	33	/	/	/	/
Hémorragies s/unguéales	25	/	17	/	0.688
Dépigmentation pilaire	25	/	/	/	/
Dysesthésies du scalp	/	/	33	/	/
Alopécie	8	/	50	/	0.045
Texture anormale des cheveux	/	/	33	/	/

Il n'existe aucune différence significative dans les délais de survenue des effets indésirables communs entre le sunitinib et le sorafénib. (**Tableau. 49**)

Tableau. 49 Comparaison des effets indésirables des anti-VEGFR selon leurs délais de survenue

	Sunitinib (n = 12)		Sorafénib (n = 6)		Valeur p
	Délai de survenue	Intervalle	Délai de survenue	Intervalle	
Syndrome mains-pieds	41 jours	(10 – 103 jours)	42 jours	(7 – 60 jours)	0.933
Xérose cutanée	45 jours	(21- 70 jours)	60 jours	/	0.603
Œdème facial	59 jours	(21 – 90 jours)	/	/	/
Erythème facial	/	/	14 jours	(7 – 21 jours)	/
Rash cutané	/	/	11 jours	(7 – 15 jours)	/
Rash génital	67 jours	(15 – 141 jours)	/	/	/
Coloration jaune cutanée	29 jours	(15 – 45 jours)	/	/	/
Eruption nœvique	/	/	90 jours	(30 – 150 jours)	/
Mucite	30 jours	(7 – 90 jours)	18 jours	(7 – 30 jours)	0.391
Xérostomie	31 jours	(7 – 60 jours)	17 jours	(15 – 21 jours)	0.238
Dysgueusie	40 jours	(10 – 129 jours)	61 jours	(7 – 150 jours)	0.491
Coloration jaune buccale	57 jours	(21 – 90 jours)	/	/	/
Hémorragies s/unguéales	50 jours	(30 – 60 jours)	60 jours	/	0.061
Dépigmentation pilaire	127 jours	(105 – 165 jours)	/	/	/
Dysesthésies du scalp	/	/	11 jours	(7 – 15 jours)	/
Alopécie	45 jours	/	67 jours	(51 – 90 jours)	0.449
Texture anormale des cheveux	/	/	75 jours	(60 – 90 jours)	/

VIII. 3. 2. 3. Les inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR

L'imatinib est la seule thérapie ciblée appartenant à la famille des inhibiteurs Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR utilisée au niveau du service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou.

L'imatinib était administré chez **05 patients (un homme et 4 femmes)** dont la **moyenne d'âge** était de **45,6 ans ($\pm 19,1$)** avec des extrêmes entre 18 et 71 ans. Le traitement était prescrit pour diverses tumeurs : **dermato fibrosarcome** dans **un cas**, **tumeur desmoïde** dans **un cas**, **tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)** dans **02 cas** et un **carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires** dans **un cas**.

Trois patients (60%) ont développé des effets indésirables dermatologiques durant la période de l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le **tableau. 50**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par l'**œdème péri orbitaire** présent chez **60%** des patients. **Aucun** effet indésirable de **grade ≥ 3** n'a été enregistré. .

Trois patients (2 femmes et un homme) ont présenté des **œdèmes péri orbitaires (photo. 52)**, survenus **3 semaines** après le début du traitement dans **deux cas** et **45 jours** après dans **un cas**. Leur évolution était spontanément favorable en quelques jours, mais les récurrences n'étaient pas rares.

Un **rash lichénoïde (photo. 53)** était apparu sur les membres supérieurs **après 3 semaines** de traitement chez **une patiente** et régressait sous corticothérapie locale et antihistaminiques.

Une **dysgueusie** a été rapportée **un mois** après l'introduction de l'imatinib par **une patiente**, sans modification des habitudes alimentaires.

Enfin, une **éruption naevique** composée d'une vingtaine de lésions naeviques apparues sur les avant-bras et les mains (**photos. 54, 54 bis**) d'**une patiente âgée de 41 ans** était constatée **12 mois** après le début du traitement. La relation avec l'imatinib reste à confirmer.

Tableau. 50 Caractéristiques des effets indésirables de l'imatinib dans la population d'étude.

Effets indésirables dermatologiques : N = 03/05 (60%)			
Peau	Muqueuse(s)	Ongles	Cheveux et poils
Œdème péri orbitaire : 03 (60%)	Dysgueusie : 01 (20%)	/	/
Rash lichénoïde : 01 (20%)			
Eruption nævique: 02 (33,3%)			

- Effets indésirables dermatologiques de l'imatinib –

Photo 52. Œdème péri orbitaire bilatéral

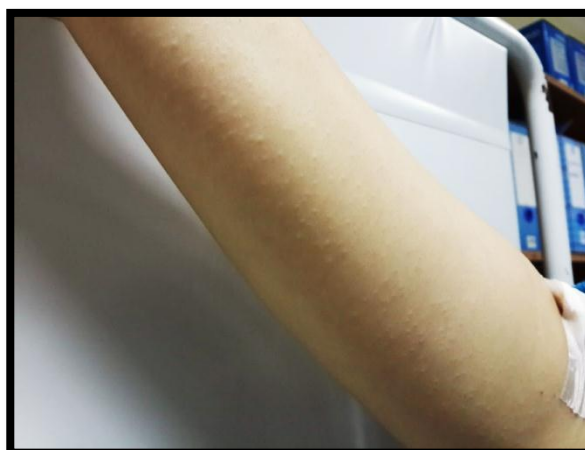


Photo 53. Rash cutané (lichénoïde)



Photos 54 et 54 bis. Nævi éruptifs chez la même patiente (après environ 12 mois de traitement par imatinib)

VIII. 3. 3. Données de suivi de la population d'étude

VIII. 3. 3. 1. Suivi des patients – durée du traitement

207 patients ont été suivis de façon prospective pour un total de **2218 consultations dermatologiques**, soit en moyenne **10,7 consultations par patient** (1 à 31).

Il y avait une différence significative dans le nombre de consultations entre les différentes molécules ($p < 0.001$) ; ainsi le nombre le plus élevé de consultations était observé avec le **cétuximab (13,8 consultations/patient)**.

Parmi l'ensemble des consultations, environ **13%** se sont déroulés dans le cadre de **l'urgence** tandis que **87%** étaient programmées.

Durant le suivi des patients, **68% (141/207)** ont nécessité une prescription médicale pour un total de **404 prescriptions médicales** avec une différence significative entre les molécules et une moyenne de **presque 2 prescriptions médicales par patient** (0 à 12). (**Tableau. 51**)

La durée moyenne de traitement par thérapie ciblée durant la période de l'étude était de **6 mois par patient** toutes molécules confondues. Il n'y avait pas de différence significative dans la durée de traitement entre les molécules.

En fonction des thérapies ciblées, la durée moyenne était, par ordre décroissant, de **7,8 mois** pour l'**imatinib**, **7,1 mois** pour le **panitumumab**, **7 mois** pour le **sunitinib**, **6,4 mois** pour le **bévacizumab**, **5,2 mois** pour le **cétuximab**, **4,4 mois** pour le **sorafénib** et **3,9 mois** pour l'**erlotinib**. Pour les groupes lapatinib et géfitinib dont les effectifs étaient de 2 patients chacun, la durée de traitement était de **2 et 10 mois** avec le **géfitinib** et de **4 et 12 mois** avec le **lapatinib**.

Il faut souligner que seuls **44 patients (21%)** ont pris le traitement jusqu'à la fin de la période de l'étude de **12 mois**.

Tableau. 51 Répartition des thérapies ciblées selon la durée de traitement et les données du suivi dermatologique dans la population d'étude.

	Bévacizumab (N = 97)	Cétuximab (N = 40)	Erlotinib (N = 27)	Panitumumab (N = 16)	Sunitinib (N = 12)	Sorafénib (N = 6)	Imatinib (N = 5)	Lapatinib (N = 2)	Géfitinib (N = 2)	Total (N = 207)	Valeur p
Consultations médicales, Nb											
Moyenne	10,6	13,8	6,3	13,7	10	6,3	9,2	11	9,5	10,7	< 0.001
Intervalle	1 - 19	3 - 31	1 - 14	5 - 24	6 - 16	1 - 13	6 - 13	8 - 14	4 - 15	1 - 31	
Total	1029	554	170	220	120	38	46	22	19	2218	
Types de Consultations, Nb (%)											/
Urgente	63 (06)	94 (17)	41 (24)	47 (21)	24 (20)	07 (18)	02 (04)	07 (31)	02 (10)	287 (13)	
Programmée	966 (94)	460 (83)	129 (76)	173 (79)	96 (80)	31 (82)	42 (96)	15 (69)	17 (90)	1929 (87)	
Total	1029 (100)	554 (100)	170 (100)	220 (100)	120 (100)	38 (100)	46 (100)	22 (100)	19 (100)	2218 (100)	
Prescriptions médicales, (Nb)											< 0.001
Moyenne	0,8	3	2,8	3,3	3,2	2,1	0,6	4	2	2,2	
Intervalle	0 - 5	0 - 12	0 - 10	0 - 6	0 - 7	0 - 5	0 - 2	4	0 - 4	0 - 12	
Total	84	122	78	53	39	13	3	8	4	404	
Durée de traitement (mois)											p = 0.06
Moyenne	6,4	5,2	3,9	7,1	7	4,4	7,8	8	6,1	6	
Médiane	5,7	4,1	3,2	6	5,6	5	12	8	6,1	5	
Intervalle	1 - 12	1 - 12	0,5 - 12	1,3 - 12	0,75 - 12	0,5 - 8	0,33 - 12	4 - 12	2 - 10	0,33 - 12	

VIII. 3. 3. 2. Modifications du traitement

a) Réduction de posologie :

Près de **93% (192/207)** des patients n'ont subi aucune modification de dose, tandis que **7,2% (15/207)** ont nécessité une réduction de posologie de leur traitement : les **toxicités extra-dermatologiques** étaient en cause dans **40% des cas (n=6)**, les **toxicités dermatologiques** dans **26,7% des cas (n=4)** et les **deux** dans **33,3% des cas (n=5)**.

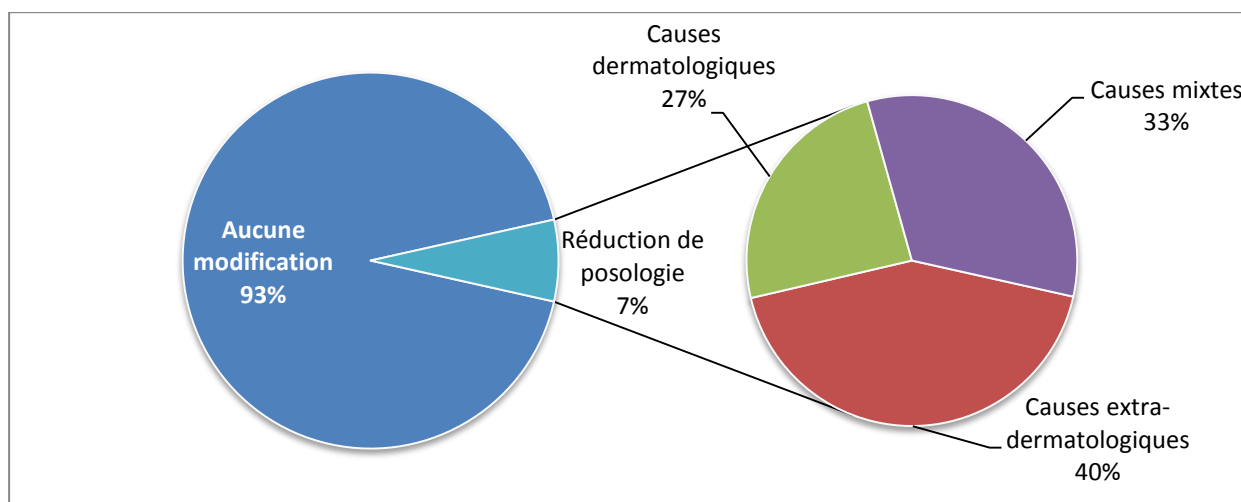


Figure. 46 Causes des réductions de posologie et leurs fréquences.

La réduction de la posologie a concerné **100% (n=2)** des patients sous **lapatinib**, **67% (n=4)** des patients sous **sorafénib**, **25% (n=3)** des patients sous **sunitinib**, **5% (n=2)** des patients sous **cétuximab** et **4 % (n=4)** des patients sous **bévacizumab**. Les causes de réduction de dose selon les molécules concernées sont détaillées ci-dessus.

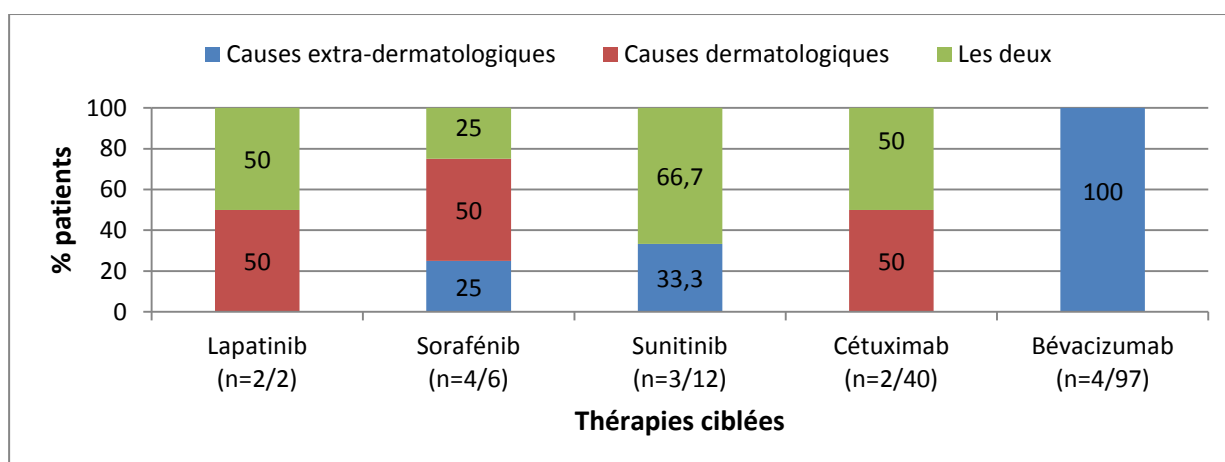


Figure. 47 Causes des réductions de posologie selon les thérapies ciblées.

Les **effets indésirables dermatologiques** (isolés ou associés aux toxicités extra-dermatologiques) étaient les suivants : un **syndrome mains-pieds** (grades ≥ 2) dans **03 cas**, une **paronychie** (grades ≥ 2) dans **02 cas**, une **mucite** (grades ≥ 2) dans **02 cas**, un **rash acnéiforme** (grade 2 persistant) dans **01 cas** et une **épistaxis** de grade 2 dans **01 cas**.

b) Arrêt temporaire :

Durant la période de suivi, nous avons constaté que **31%** des patients n'ont eu aucune interruption de traitement, tandis que **68,6%** de la population d'étude (**142/207**) a dû subir **au moins un arrêt temporaire ou un report d'une cure du traitement**. Les **toxicités extra-dermatologiques** étaient en cause dans **61,2%** des cas (**n=87**), les **toxicités dermatologiques** dans **11,2%** des cas (**n=16**), les **deux** dans **26,7%** des cas (**n=38**) et la **chirurgie** (programmée) dans **<1%** des cas (**n=1**).

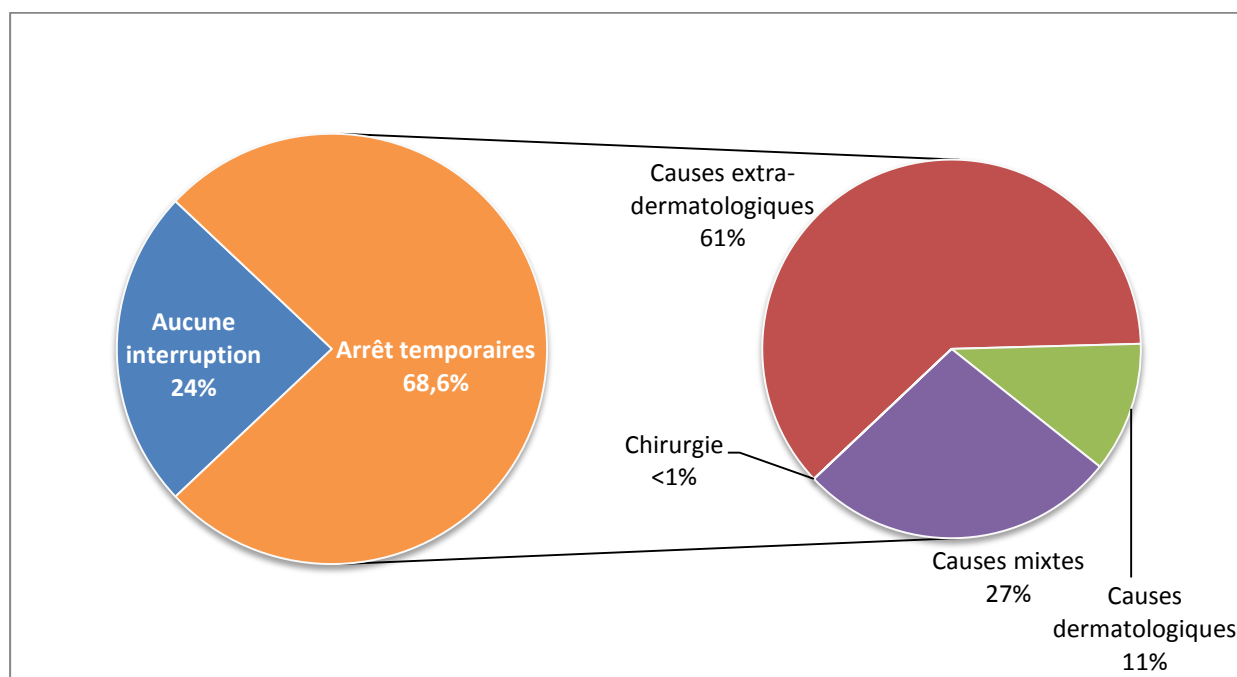


Figure. 48 Causes des arrêts temporaires et leurs fréquences.

Toutes les thérapies ciblées étaient responsables d'**au moins un arrêt temporaire** au sein de leurs groupes respectifs avec par ordre de fréquence décroissant : **sorafénib** (83% ; n=5), **panitumumab** (81% ; n=13), **cétuximab** (80% ; n=32), **sunitinib** (75% ; n=9), **bévacizumab** (66% ; n=64), **imatinib** (60% ; n=3), **erlotinib** (52% ; n=14), **géfitinib** et **lapatinib** (50% ; n=1). Les causes d'arrêt temporaire du traitement selon les molécules sont détaillées ci-dessus.

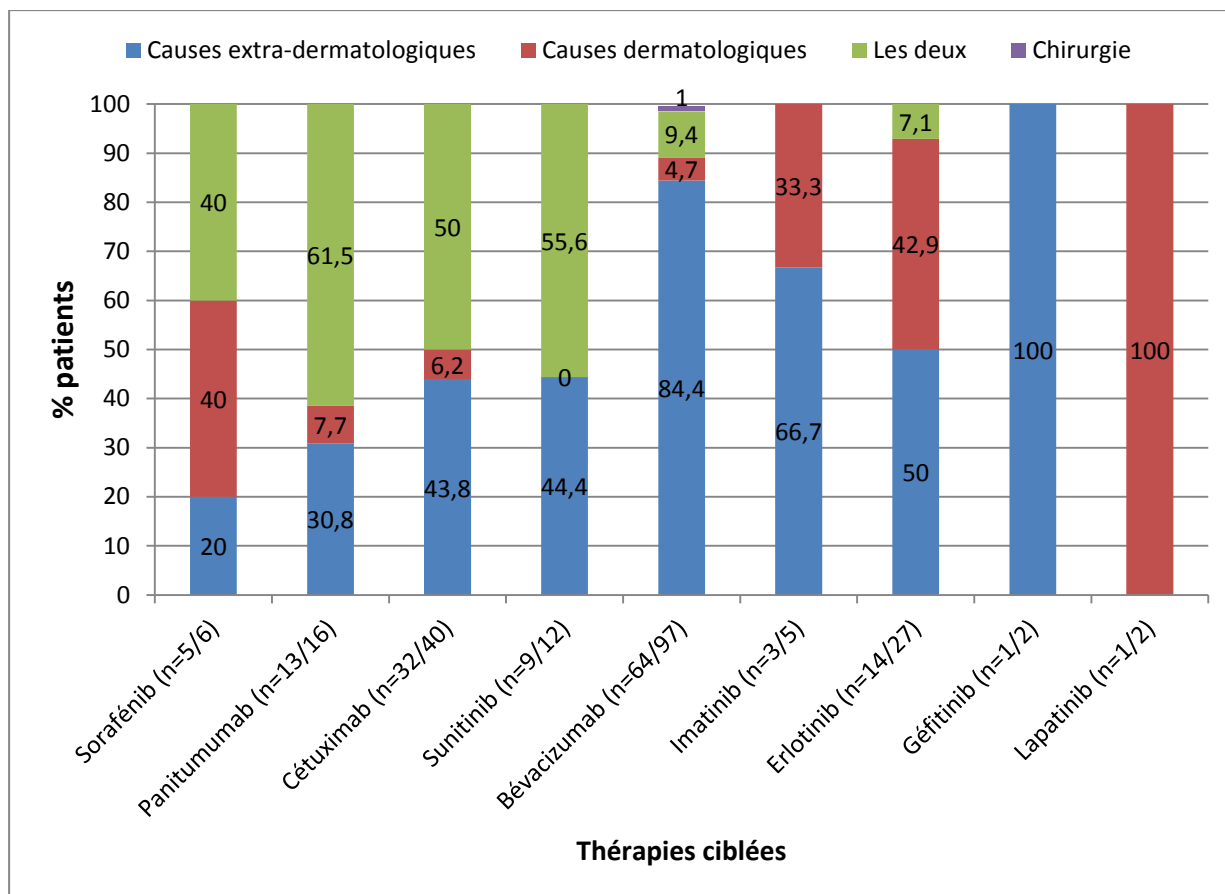


Figure. 49 Causes des arrêts temporaires selon les thérapies ciblées.

Les **effets indésirables dermatologiques** (isolés ou associés aux toxicités extra-dermatologiques) étaient représentés principalement par un **rash acnéiforme** (grade ≥ 3 : 59%), une **paronychie** (grade 3 $\geq 57,1\%$), une **mucite** (grade ≥ 3 : 44,4%) et un **syndrome mains-pieds** (grade ≥ 3 : 28,5%). Ces toxicités pouvaient s'associer entre elles et se répéter durant la période de traitement de façon à provoquer plusieurs interruptions temporaires de la thérapie ciblée.

VIII. 3. 3. 3. Interruption du suivi dermatologique

L'interruption du suivi dermatologique faisait suite soit à **l'arrêt prématuré de la thérapie ciblée** soit à **la fin de la période de l'étude**.

Ving-et-un pourcent des patients (**n=44**) de notre étude ont pris leurs traitements respectifs au moins jusqu'à la **fin de la période de suivi** de 12 mois grâce à l'obtention d'une réponse thérapeutique (stabilité ou réponse partielle).

Parmi les patients restants, l'interruption du suivi dermatologique était due à une **progression tumorale** dans **37,7% des cas (n=78)** et à une **toxicité du médicament** dans **12% des cas (n=25)** nécessitant dans les deux cas un changement du protocole thérapeutique. Les autres causes étaient le **décès des patients** dans **22,2% des cas (n=46)**, la **fin du protocole** dans **6,3% des cas (n=13)** et l'**abandon du traitement** dans **0,5% des cas (n=1)**. Au total, un arrêt prématuré du traitement a été constaté chez **79% des patients ((n=163))**.

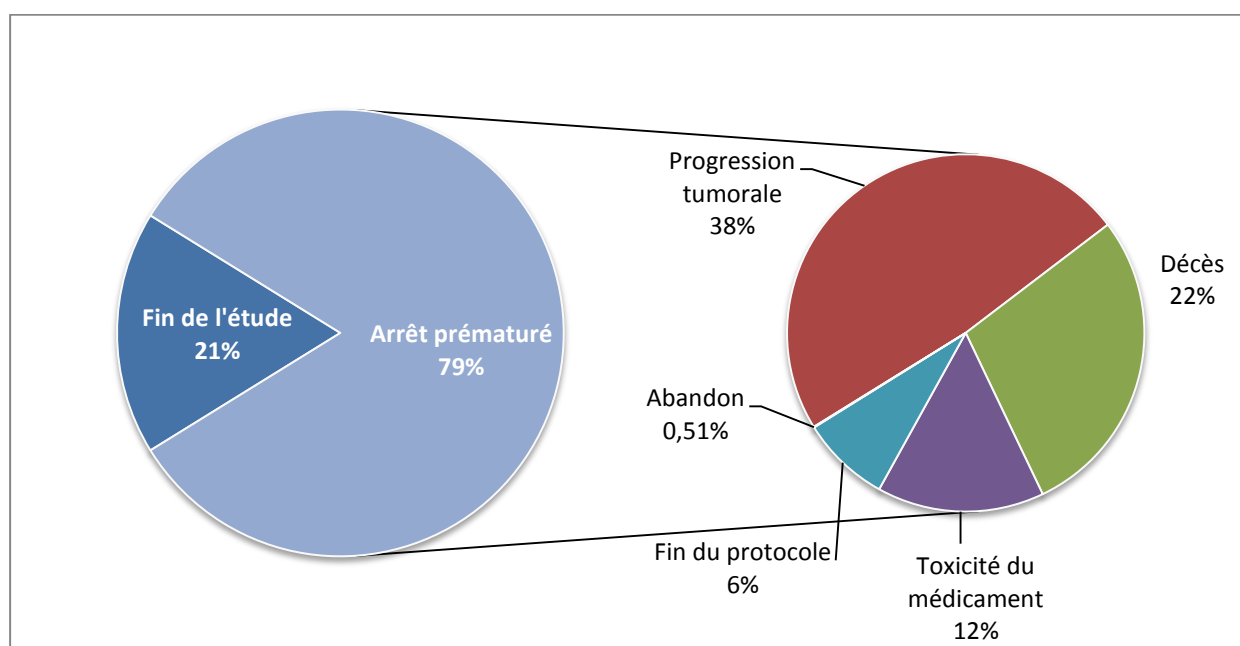


Figure. 50 Causes d'interruptions du suivi dermatologique et leurs fréquences parmi la population d'étude.

Une **toxicité dermatologique** était responsable d'une interruption du traitement dans **1,4%** voire **4,3%** des cas si elle était associée à une toxicité non dermatologique.

Les causes d'interruption du suivi dermatologique selon les molécules sont détaillées plus bas. (**Tableau. 52**)

Dans le groupe **bévacizumab** (n = 97), 24 patients (25%) ont reçu leur traitement pendant au moins 12 mois, alors que 23 patients (24%) sont décédés prématurément et 34 patients (35%) ont dû changer de protocole thérapeutique suite à une progression tumorale. La toxicité du bévacizumab était responsable de l'interruption du traitement chez 12 patients (12,4%), sans qu'**aucun effet indésirable dermatologique** n'y soit lié.

Dans le groupe **cétuximab** (n = 40), 4 patients (10%) ont pris le traitement jusqu'à la date de fin de l'étude, alors que 10 patients (25%) sont décédés avant le terme de la période de suivi et 16 patients (40%) ont dû changer de traitement après une progression de leur maladie. La toxicité du kétuximab était responsable de son arrêt prématuré chez 4 patients (10%), dont **3** pour des **effets indésirables dermatologiques : 2 cas de rashes acnéiformes** (grades 3 et 4) et **1 cas de mucite** (grade 3) associée à une toxicité biologique et une AEG).

Dans le groupe **erlotinib** (n = 27), seuls 2 patients (7,4%) ont pris leur traitement jusqu'à la fin de l'étude, alors que 11 patients (41%) sont décédés avant le terme de l'étude et 10 patients (37%) ont dû interrompre le traitement en raison d'une progression tumorale. La toxicité de l'erlotinib était responsable de son interruption définitive chez 4 patients (14,8%), dont 2 pour des **effets indésirables dermatologiques : 1 cas de rash acnéiforme de grade 2 + prurit de grade 3** et **1 cas de rash acnéiforme de grade 3** associé à une toxicité hépatique.

Dans le groupe **panitumumab** (n = 16), 6 patients (37,5%) ont pris le traitement pendant au moins 12 mois, alors que 7 patients (43,8%) ont dû interrompre le traitement en raison d'une progression tumorale. Un patient (6,3%) a choisi de poursuivre ses soins à l'étranger. **Aucune toxicité médicamenteuse n'a entraîné un arrêt définitif du panitumumab.**

Dans le groupe **sunitinib** (n = 12), un tiers des patients a pris son traitement pendant au moins 12 mois, 5 patients (42%) ont dû l'interrompre suite à une progression tumorale. 1 décès est survenu avant le terme de l'étude. La toxicité du sunitinib était responsable de son arrêt définitif chez 2 patients (16,7%), dont **1** pour des **effets indésirables dermatologiques (SMP de grade 2 + mucite de grade 2)** associés à une toxicité hématologique.

Dans le groupe **sorafénib** (n = 6), aucun patient n'a pu poursuivre son traitement jusqu'à la date de fin de l'étude. Les causes étaient une progression tumorale chez 3 patients (50%), un décès survenu précocement chez un patient et une toxicité médicamenteuse chez 2 patients (33,3%), dont **1** a présenté des **effets indésirables dermatologiques persistants (SMP de grade 2 + dysphagie de grade 2)** associés à une toxicité biologique.

Dans le groupe **imatinib** (n = 5), 3 patients (60%) ont pu poursuivre leur traitement pendant au moins 12 mois, alors que 1 patient (traité pour un dermatofibrosarcome) l'a arrêté en vue d'une chirurgie. Un patient a interrompu l'imatinib à cause d'une toxicité non dermatologique.

Dans le groupe **lapatinib** (n = 2), 1 patiente (50%) a poursuivi son traitement jusqu'à la date de fin de l'étude, tandis que l'autre patiente a dû interrompre son traitement suite à une progression de sa maladie.

Dans le groupe **géfitinib** (n = 2), les 2 patients (100%) ont dû interrompre leur traitement en raison d'une progression de la maladie.

Tableau. 52 Causes d'interruption du suivi dermatologique selon les molécules dans la population d'étude.

	Bévacizumab (n = 97)	Cétuximab (n = 40)	Erlotinib (n = 27)	Panitumumab (n = 16)	Sunitinib (n = 12)	Sorafénib (n = 6)	Imatinib (n = 5)	Lapatinib (n = 2)	Géfitinib (n = 2)	Total (n=207)	Valeur p
Causes	nombre, (%)										
Fin de l'étude	24 (24,7)	4 (10)	2 (7,4)	6 (37,5)	4 (33,3)	0	3 (60)	1 (50)	0	44 (21,3)	0.021
Progression tumorale	34 (35,1)	16 (40)	10 (37)	7 (43,8)	5 (41,7)	3 (50)	0	1 (50)	2 (100)	78 (37,7)	0.477
Décès	23 (23,7)	10 (25)	11 (40,7)	0	1 (8,3)	1 (16,7)	0	0	0	46 (22,2)	0.075
Toxicité du médicament	12 (12,4)	4 (10)	4 (14,8)	0	2 (16,7)	2 (33,3)	1 (20)	0	0	25 (12,1)	0.625
Fin du protocole	4 (4,1)	6 (15)	0	2 (12,5)	0	0	1 (20)	0	0	13 (6,3)	0.157
Abandon	0	0	0	1 (6,3)	0	0	0	0	0	1 (0,5)	0.151

VIII. **4. Discussion**

Certes, les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées ont déjà été décrits dans de nombreuses publications depuis plus d'une dizaine d'année. Toutefois, les études prospectives sur de longues périodes font défaut, en partie à cause du mauvais pronostic sous-jacent aux cancers traités par ces molécules (poumon, colorectal, foie, etc.) qui réduit la possibilité d'obtenir des données concernant des patients traités par des thérapies ciblées pendant plusieurs mois. Or nous pensons qu'il est important de pouvoir disposer de ces informations car ces médicaments sont actuellement utilisés en situation adjuvante dans laquelle l'impact des effets indésirables à long terme est essentiel à connaître.

Par ailleurs, il faut souligner aussi que peu d'études décrivent dans le détail les lésions dermatologiques secondaires aux thérapies ciblées, souvent définies par des termes génériques, comme par exemple des « éruptions cutanées » ou des « mucites » sans autre précision. Ceci est sans doute lié au fait que ces études avaient pour principal objectif d'évaluer l'efficacité d'une thérapie ciblée (survie globale ou sans progression) plutôt que sa toxicité. De plus, l'étude du profil de toxicité mettait plus en avant les toxicités extra-dermatologiques (hématologiques, digestives, cardiaques, etc) que dermatologiques.

L'objectif de ce travail était de décrire les effets indésirables dermatologiques susceptibles d'apparaître chez les patients recevant des thérapies ciblées anticancéreuses, d'évaluer leurs incidences et leur retentissement sur le traitement anticancéreux afin de proposer une prise en charge adaptée permettant aux patients de mieux tolérer leur traitement et d'en espérer les meilleurs résultats.

Il est essentiel de préciser que notre étude est la première à s'intéresser à autant de thérapies ciblées anticancéreuses et de surcroît de familles aussi différentes. En effet, la majorité des études sont restreintes à une seule molécule ou une famille de thérapies ciblées, non sans raison, du fait de l'hétérogénéité d'une part des populations à étudier, et d'autre part des effets secondaires à évaluer.

Nous discutons respectivement les résultats des données cliniques par molécule (selon les familles thérapeutiques) et par effet indésirable tout en les comparant à la littérature, et ensuite les données de suivi de la population d'étude. Une dernière partie est consacrée à des propositions de gestion des malades présentant des toxicités dermatologiques pour une optimisation de leur prise en charge.

VIII. 4. 1. Données cliniques de la population d'étude et comparaison avec la littérature

Il faut avoir à l'esprit que les incidences des événements indésirables dermatologiques rapportées dans la littérature varient beaucoup selon les études et les comparaisons sont compliquées d'une part à cause de la terminologie approximative et non consensuelle employée dans les publications, et d'autre part à cause de la grande variabilité des protocoles utilisés, notamment en matière de molécules chimiothérapeutiques.

Seules les études pivotales rendent compte des véritables effets secondaires des thérapies ciblées et de leurs incidences, car les thérapies ciblées étaient prescrites en monothérapie dans la grande majorité des cas. Il faut souligner qu'en termes d'évaluation de la sévérité des effets indésirables, la plupart du temps seuls les effets secondaires jugés sévères (grade ≥ 3) et leurs incidences étaient mentionnés dans ces études.

Il est actuellement bien établi que certains événements indésirables sont plus au moins spécifiques à certaines thérapies ciblées, tandis que d'autres peuvent être communs avec les chimiothérapies associées. Dans le cas de traitements combinés, il est difficile, parfois impossible, de retenir ou d'écarter formellement la responsabilité d'une thérapie ciblée dans la survenue de certains événements indésirables (ex. mucite, alopecie). En effet, pour des raisons évidentes d'éthique, il est impossible d'entreprendre des études prospectives comparatives entre les différents protocoles dans le but de déterminer la responsabilité de chaque molécule dans l'apparition de tel ou tel effet secondaire.

Partant de ces constats, nous avons décidé de retenir uniquement les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées étudiées dont l'imputabilité a été jugée « certaine », « probable » et « possible » pour l'interprétation des résultats. L'imputabilité « possible » sous-entend que l'événement indésirable est commun à la thérapie ciblée étudiée et à la molécule chimiothérapeutique associée sans qu'aucune distinction sémiologique ou chronologique ne puisse être établie. Nous argumenterons en fonction des résultats pour chacun des effets que nous décrirons.

Les effets indésirables dermatologiques mis en évidence dans notre étude sont en accord avec les données de la littérature.

Les résultats de notre étude soulignent la fréquence des effets indésirables dermatologiques chez les patients traités par ces thérapies ciblées, puisqu'ils furent observés chez **161 des 207 malades** suivis, soit **77,7%** de la population d'étude.

Nous verrons que ce chiffre varie en fonction des molécules et de la nature des effets indésirables.

VIII. 4. 1. 1. Les inhibiteurs de l'EGFR

Notre étude révèle que **88,5% (77/87)** des patients ayant reçu ces inhibiteurs de l'EGFR ont eu **au moins un effet indésirable dermatologique**. Cette toxicité a été observée chez **100%** des patients sous **panitumumab** et **lapatinib**, **88,9%** des patients sous **erlotinib**, **85%** des patients sous **cétuximab** et **50%** des patients sous **géfitinib**.

a) Cétuximab

85% des patients sous **cétuximab** ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. Le **rash acnéiforme** était l'effet indésirable dermatologique **le plus fréquent**. Plus de **6%** des patients ont présenté des effets secondaires de **grade 3**. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Rash acnéiforme

Notre étude révèle que le **rash acnéiforme** est l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent parmi les patients du groupe **cétuximab**. Il a été observé chez **82,5% (33/40)** des patients (**grade 3 : 12%**). Le **délai moyen de survenue** du rash était de **29 jours (3 à 138 jours)**. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition du rash acnéiforme selon l'âge ou le sexe.

Si on prend à part les patients traités par le **cétuximab** pour un **cancer colorectal (n=12)**, on observe une incidence plus élevée du rash dans cette population, de l'ordre de **91,5%** mais **sans aucune éruption de grade 3**. Quant aux patients traités pour un **cancer de la tête et du cou (n=26)**, l'incidence est proche de celle du groupe avec **84,6%** de rash acnéiforme dont **15,4% de grade 3**. Dans ces deux sous-groupes, les délais de survenue sont semblables à

celui du groupe. Enfin dans le sous-groupe de patients traités pour un **cancer de l'œsophage (n=2)**, aucun rash acnéiforme n'a été enregistré.

Nos résultats sont en accord avec les données des premières études publiées dans la littérature (essais cliniques et essais contrôlés randomisés ou ECR) [42-50] qui sont résumées dans le **tableau. 53**. Dans ces études, **l'incidence globale du rash acnéiforme** avec le cétuximab en monothérapie ou combiné à la chimiothérapie et quel que soit le cancer traité, varie de **69 à 100% (grade ≥ 3 : 5,2 à 18,4%)**. Le **délai moyen d'apparition** du rash variait entre **1 et 3 semaines**.

Les études cliniques descriptives, qui demeurent rares, sont principalement rétrospectives et parfois prospectives, non contrôlées [51-54]. Elles portent sur des nombres réduits de patients (entre 6 et 17 selon les études). La majorité de ces études analysent la toxicité du cétuximab dans le cancer colorectal (CCR), soit en monothérapie, soit en association avec des chimiothérapies très variables. Les résultats se rapprochent de ceux des études précédentes évoquant une **incidence globale du rash** entre **66,6 et 100% (grade ≥ 3 : 0 à 11,7%)** et des **délais moyens de survenue** entre **8 et 40 jours (1 à 182 jours)**. (Tableau. 54)

Selon **Jatoi et al.** [55] les patients ≤ 70 ans et ceux de sexe masculin traités par cétuximab pour un cancer colorectal présentaient plus souvent un rash sévère (grade ≥ 3) : 6% vs. 1% et 7% vs 3% respectivement. Nous n'avons pas retrouvé cette corrélation d'autant plus qu'aucun rash de grade ≥ 3 n'a été enregistré chez les patients traités par cétuximab pour un cancer colorectal quels que soient leur âge ou leurs sexes.

Des **prélèvements infectieux** effectués chez **deux patients** sont revenus **négatifs** et une **biopsie cutanée** chez **un patient** a révélé un aspect de **péri folliculite suppurative**, décrit par plusieurs auteurs [42,56].

Xérose cutanée

La **xérose cutanée** est le 2nd effet secondaire cutané le plus fréquent dans le groupe cétuximab, après le rash acnéiforme. **30% (12/40)** des patients ont présenté une xérose, avec une atteinte sévère chez deux d'entre eux (**grade 3 : 16%**). Dans notre étude, le **délai de survenue** de la xérose cutanée était en moyenne de **57 jours (12 à 120 jours)**. Nos résultats correspondent aux données de la littérature [43,51,57-59] qui indiquent qu'**un tiers** des patients présente une xérose cutanée après **1 à 3 mois** de traitement.[28,60-61]. Les formes

sévères (grade 3) sont estimées **entre 0,6 et 4% (Tableau. 55)**. L'analyse statistique n'a révélé aucune relation entre la survenue de la xérose et l'âge ou le sexe.

Des **fissures cutanées** douloureuses touchant principalement les doigts étaient observées chez **12,5% (n=5)** des patients qui présentaient tous par ailleurs une xérose cutanée. Il y a très peu de données sur leurs caractéristiques. **Roé et al.** [51] ont rapporté dans une série de 17 patients, l'apparition de fissures cutanées sur les mains et les pieds chez **10 patients (59%) après 40 jours** de traitement. Ces fissures avaient toutes été observées chez des patients présentant une xérose cutanée, sans préciser le grade de sévérité. Dans notre étude, il n'y avait **pas d'association significative** ($p = 0,966$) entre la sévérité de la xérose et l'apparition des fissures cutanées.

Prurit

Un **prurit** a été rapporté par **17,5% (7/40)** de nos patients. Il était **d'intensité légère à modérée**. Dans la littérature, le prurit est observé, selon les études, chez **13 à 19%** des patients [62-63]. Bien que diverses molécules chimiothérapeutiques peuvent provoquer un prurit, il est apparu de l'analyse statistique que celui-ci était corrélée à la présence d'une xérose cutanée ($p < 0.001$), de même que le délai moyen de survenue, estimé à **58 jours (12 à 120 jours)**, était superposable avec celui de la xérose. L'analyse statistique a conclu que le prurit est lié à la xérose cutanée chez nos patients ($p = 0.032$).

Télangiectasies

Des **télangiectasies** ont été observées chez **15% (6/40)** des patients. Elles étaient de **grade 1** et sont apparues en moyenne au bout de **101 jours (60 à 165 jours)**. Dans la littérature, les télangiectasies figurent rarement dans la liste des effets indésirables étudiés, probablement à cause de leur caractère discret et de leur faible retentissement esthétique ce qui explique en partie l'absence de données sur leur incidence.

Les auteurs tendent à associer les télangiectasies à l'inflammation cutanée et notamment au rash acnéiforme [64]. Ainsi, un rash sévère et/ou évoluant par poussées peut contribuer à l'apparition de cet effet indésirable. Dans notre étude, tous les patients ayant développé des télangiectasies avaient présenté initialement un rash acnéiforme. Toutefois, l'analyse statistique ne révèle pas d'association significative entre les télangiectasies et la présence de rash acnéiforme ($p = 0.221$) ou ses formes sévères ($p = 0.262$). La persistance d'un rash

malgré un traitement bien conduit ou la répétition fréquente de poussées de rash acnéiforme pourrait expliquer en partie la théorie des auteurs.

Autres

Une **hyperpigmentation** a été observée chez **05% (2/40)** des patients. Elle était de **grade 1** chez un patient et de **grade 2** chez l'autre, survenant **après 60 et 100 jours** respectivement. Dans un cas l'imputabilité a été jugée « possible » en raison de l'association à une chimiothérapie type FOLFOX connue pour provoquer une hyperpigmentation [65]. Elle pourrait être également une conséquence de l'inflammation cutanée (rash acnéiforme) provoquée par le cétuximab. Il n'y a pas de données concernant l'incidence de cet effet indésirable dans la littérature.

Un **érythème facial** était présent chez **05% (2/40)** des patients. Il était de **grade 1** chez un patient survenant précocement **après 15 jours** et de **grade 2** chez l'autre, survenant tardivement **après plus de 4 mois**. Chez le premier patient, cet érythème faisait suite à un rash acnéiforme de grade 3 apparu à 3 jours de traitement. Le deuxième patient avait présenté plusieurs poussées de rash acnéiforme durant le suivi et son traitement comportait une chimiothérapie type FOLFIRI connue pour provoquer une photosensibilisation [66]. Ces deux facteurs pourraient expliquer en partie l'apparition de l'érythème facial. La littérature ne fournit pas de détails concernant l'incidence et le délai de survenu de cet effet indésirable.

Enfin, **un cas de rash maculo-papuleux de grade 2**, apparu le **1^{er} jour** de la cure chez une patiente traitée par cétuximab – FOLFIRI, a été observé malgré une prémédication. Le cétuximab a été poursuivi après prescription d'un traitement symptomatique et en réduisant la vitesse de perfusion, sans autres manifestations allergiques. L'incidence des **réactions d'hypersensibilité** au cétuximab est estimée **entre 1 et 10%** selon leur sévérité. [67]

❖ Toxicités muqueuses :

La prévalence des effets secondaires oraux à partir des études d'innocuité des médicaments est difficile à déterminer. En effet, le nombre d'études est limité et les symptômes sont potentiellement non déclarés ou non étudiés.

De nombreuses études de phase I-III limitent l'enquête sur les symptômes oraux à la « mucite/ stomatite », qui n'inclut pas les autres complications orales potentielles telles que la xérostomie, la dysgueusie, l'odynophagie et la pharyngite. La plupart des études, y compris

les essais de phase III, utilisent le CTCAE comme outil d'évaluation des effets indésirables, lequel repose souvent sur une notification spontanée des patients, ce qui entraîne une sous-déclaration probable.

Notre revue de la littérature actuelle montre que les données recueillies sur les effets secondaires des thérapies ciblées sur la cavité buccale sont limitées en qualité et en quantité. Néanmoins, et bien que les études prospectives évaluant les complications buccales des thérapies ciblées fassent défaut, les études initiales ont indiqué que les complications buccales pourraient inclure une **inflammation et une ulcération de la muqueuse buccale**, une **xérostomie** et une **dysgueusie** qui auraient un impact sur la qualité de vie et les apports nutritionnels et caloriques.

Mucite

Dans notre étude, nous avons observé une **mucite** chez **50% (20/40)** des patients (**grade 3 : 25%**) avec un **délai moyen de survenue** de **35 jours (7 à 120 jours)**.

Dans une méta-analyse sur la toxicité muqueuse orale et gastro-intestinale des thérapies ciblées, **Elting et al.** [68] ont rapporté que le risque de développer une mucite/stomatite sous cétuximab n'était pas significatif en comparaison avec les autres thérapies ciblées avec un risque relatif (**RR**) estimé à **1** vs. 1.8, 3.2, 3.3 et 7.7 pour le bévacizumab, l'erlotinib, le sorafénib et le sunitinib respectivement.

Au cours d'un essai de phase II (Cétuximab/CAPOX vs. CAPOX) portant sur 74 patients dont 37 sous cétuximab + CAPOX, **Borner et al.** [69] ont observé que **22%** des patients avaient présenté une **mucite** avec une atteinte sévère (**grade ≥ 3**) chez **8%** d'entre eux. **Robert et al.** [58] en ont constaté **25,7% (grade ≥ 3 : 0%)** au cours d'un essai de phase I/IIa avec le cétuximab + gemcitabine + carboplatine. Enfin, **Cunningham et al.** [45] ont rapporté **3,3%** de cas de **mucite de grade ≥ 3** dans leurs groupes (cétuximab seul vs. cétuximab + irinotécan). (**Tableau. 56**)

On constate effectivement dans la majorité des études que la mucite est d'intensité légère à modérée, comme c'est le cas pour nos malades. Toutefois, dans notre étude **l'incidence globale est deux fois supérieure** à celle des études citées ci-dessus.

Parmi les hypothèses pour expliquer ces résultats, l'association de molécules chimiothérapeutiques au cétuximab ; en effet, l'utilisation chez la majorité de nos patients de

molécules telles que le 5-FU, l'irinotécan ou les taxanes, réputées pour entraîner une mucite (ex. 62% et 88% avec le 5-FU et l'irinotécan respectivement [64]) peut expliquer cette différence significative. En effet, cette association aurait un **effet synergique** sur l'apparition de la mucite. D'un autre côté, bien que les auteurs s'accordent à dire que l'atteinte muqueuse qui résulte des thérapies ciblées n'est pas exactement la même que celle décrite avec les molécules cytotoxiques ou la radiothérapie, les descriptions claires de l'atteinte muqueuse font largement défaut dans la littérature [64]. Ces deux facteurs compliquent la possibilité de déterminer la réelle incidence de l'atteinte muqueuse orale avec les thérapies ciblées.

Il faut souligner aussi que le suivi à long terme de nos patients a permis d'enregistrer des cas de mucite d'apparition tardive au-delà du premier mois (jusqu'à 120 jours) qui représentent plus d'un tiers des cas.

L'atteinte de la muqueuse buccale est le plus souvent rapportée sous le terme générique de « mucite » pendant les études pivotales avec peu ou pas de description sémiologique. Dans notre étude, la mucite a consisté en des **lésions ou ulcérations aphthoïdes** dans **plus de la moitié des cas (55%)**, un **érythème diffus** de la cavité buccale (face interne des joues et langue +++) dans **un tiers des cas (30%)**, des **ulcérations buccales** dans **deux cas (10%)** et une **dysesthésie orale ou orodynies** à type de sensation de brûlure lors de la prise alimentaire dans **un cas (05%)**. Nous n'avons pas pu comparer nos résultats avec la littérature par manque de données claires au sujet du type d'atteinte muqueuse.

Autres signes muqueux

Dans notre étude, une **xérostomie** et une **dysgueusie** sont rapportées par **35% (14/40)** et **22,5% (9/40)** des patients respectivement, sans modification des habitudes alimentaires ni retentissement sur la prise orale. Fait intéressant, ces symptômes n'étaient pas spontanément déclarés par les patients, la recherche systématique à l'interrogatoire aidée par le formulaire de suivi a permis de les mettre en évidence. Tous les patients souffrant de dysgueusie présentaient une xérostomie. L'analyse statistique a confirmé cette association significative ($p < 0.001$). Le **délai de survenue** était de **40 jours (15 à 100 jours)** et **34 jours (15 à 75 jours)** pour la xérostomie et la dysgueusie respectivement.

En dehors de la mucite/stomatite, on ne retrouve que peu ou pas de données sur les autres atteintes buccales dans la littérature pour les raisons que nous avons expliquées

précédemment. Seule l'étude de **Ramalingam et al.** [63] évoque la présence d'une altération du goût chez **13%** des patients sans autres commentaires.

Des **hémorragies muqueuses** ont été rapportées par **12,5% (5/40)** des patients sous forme d'une **épistaxis** de petite abondance et de courte durée (< 5 minutes) dans la majorité des cas, associée à des **gingivorragies** dans **un cas**. Elles survenaient en moyenne **après un mois** de traitement (**15 à 81 jours**). Dans la plupart des cas, la thrombopénie était la principale cause d'épistaxis. Dans un cas, l'épistaxis était due à des **érosions de la muqueuse nasale** dans le cadre d'une xérostomie prononcée. Cette situation a été décrite par **Shah et al.** [70] avec un autre inhibiteur de l'EGFR, le géfitinib. Nous n'avons pas trouvé de cas rapporté avec le cétuximab.

Enfin, une **dysphagie** définie surtout comme une **sensation de gêne au moment de l'alimentation** était décrite par **10% (4/40)** des patients. Elle est d'intensité légère à modérée entraînant parfois une anorexie passagère sans perte de poids. Dans **¾ cas**, elle était associée à une **mucite**.

❖ Toxicités des phanères :

Atteinte unguéale

Le traitement par inhibiteurs de l'EGFR peut affecter la tablette unguéale et les tissus péri unguéaux. La croissance des ongles est diminuée et leur fragilité élevée. [33]

Notre étude a révélé une **atteinte unguéale** chez **27,5% (11/40)** des patients. L'atteinte unguéale est répartie entre **paronychies** et **onychopathies** touchant respectivement **20% (8/40)** et **07,5% (3/40)** des patients. Les paronychies étaient accompagnées de lésions **granulome pyogénique-like** dans **05% (2/40)** des cas. Parmi les onychopathies observées, nous avons retrouvé une **décoloration de l'ongle** chez deux patients et une **onycholyse distale** dans un cas. Aucune atteinte sévère de grade 3 n'a été enregistrée. Le **délai de survenue** de l'atteinte unguéale était de **75 jours (30 à 145 jours)** pour la **paronychie** et de **69 jours (37 à 111 jours)** pour les **onychopathies**. Aucune association significative avec l'âge ou le sexe n'a été retrouvée.

Une revue de la bibliographie nous a amenés à sélectionner une série d'études sur la toxicité unguéale du cétuximab incluant 9 essais cliniques de phase II portant sur 780 patients ayant

reçu le cétuximab en monothérapie dans diverses indications [44,57,62-63,71-75].
(Tableau.57)

L'analyse de ces études retrouve une incidence globale de l'atteinte unguéale comprise **entre 6 et 28%** sans aucun cas d'atteinte sévère (**grade 3 : 0%**). Les atteintes unguéales sont citées le plus souvent sous le terme de « *nail disorders/changes* » sans description clinique plus fine sauf dans certaines études.

Pessino et al. [71] rapportent une atteinte unguéale sous le terme de « *nail changes* » chez **18%** des patients représentée par une **paronychie** avec un **granulome pyogénique** chez **5%** des patients. **Locati et al.** [62] décrivent une atteinte unguéale sous deux termes : « *nail changes* » et « *paronychia* » qui concernent **10% et 13%** des patients respectivement pour un taux total d'atteinte unguéale de **23%**.

Nous constatons que nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Néanmoins, l'absence de l'utilisation d'une terminologie précise et consensuelle conduit à des rapports de toxicités imprécis et incomplets rendant difficile la collecte d'informations sur la nature et la fréquence des atteintes unguéales. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de données sur le délai de survenue de l'atteinte unguéale.

Atteinte pileaire

Nous avons observé diverses **anomalies pileaires** chez **50% (20/40)** des patients du groupe cétuximab. Les patients ont pu présenter une ou plusieurs anomalies durant leur suivi. Il existe une discrète prédominance masculine (60/40).

Une **alopécie** est survenue chez **25% (10/40)** des patients. Un **grade 2** était constaté chez **huit patients**. Elle est apparue en moyenne **3 mois** après le début du traitement (**de 1 à 6 mois**). Tous les patients ayant présenté une alopécie avaient un traitement combiné (cétuximab – chimiothérapie).

Dans la littérature, l'alopécie apparaît après plusieurs mois lors du traitement par inhibiteurs de l'EGFR [64]. Elle est rarement citée dans la liste des effets indésirables du cétuximab lors des essais cliniques. Son incidence est estimée à **5% en monothérapie**, et **14 à 21 % en combinaison avec des chimiothérapies** [76].

Notre incidence se rapproche plus de celles évoquées dans la littérature en cas de schéma combiné. Toutefois, l'alopécie est un effet secondaire classique des chimiothérapies, il est

donc difficile de l'imputer exclusivement au cétuximab. Une étude comparative sur la chronologie d'apparition de l'alopecie pourrait être utile pour démontrer les responsabilités.

Une **hypertrichose** a été constatée chez **25% (10/40)** des patients touchant de **façon égale les hommes et les femmes** avec un **délai moyen de survenue** d'environ **4 mois (51 à 171 jours)**. Elle s'est manifestée différemment selon le sexe, les femmes se plaignant plus souvent d'une pilosité affichante autour de la région buccale, entre les sourcils et sur les membres, tandis que chez les hommes l'hypertrichose a atteint les régions malaires ainsi que les sourcils et les avant-bras.

Dans la littérature, l'incidence de l'hypertrichose varie **entre 5,7% et 20%** pour une durée moyenne de traitement par cétuximab **entre 3,5 et 5,5 mois**. [58,62]

Nos résultats révèlent une incidence légèrement plus élevée en sachant que la durée moyenne de traitement par cétuximab dans notre étude est de 5,2 mois et que la moitié des patients de notre groupe (05/10) ont développé une hypertrichose après 4,2 mois.

La **trichomégalie des cils**, caractérisée par des cils allongés et rigides peut entraîner des lésions cornéennes importantes si la croissance est dirigée vers l'œil (trichiasis).

Dans notre étude, une **trichomégalie des cils** a été observée chez **30% (12/40)** des patients avec un **délai de survenue de 4,3 mois (60 à 171 jours)**. Aucune intervention (coupure des cils) ni complication oculaire n'ont été enregistrées. Les patients ont rapporté une gêne légère lors du clignement des yeux.

Le premier cas de trichomégalie induite par le cétuximab a été rapporté par **Dueland et al.** [77] en 2003 chez une patiente de 26 ans traitée pour un cancer colorectal métastatique par cétuximab + irinotécan. Depuis, plusieurs observations de trichomégalie au cétuximab ont été décrites. En 2005, **Bouche et al.** [78] ont signalé le cas d'une femme de 74 ans traitée par cétuximab + irinotécan pour un cancer rectal qui avait développé une trichomégalie **après 5 mois** de traitement. A cause d'une gêne oculaire, elle avait bénéficié d'une coupure des cils. Un mois après l'interruption du cétuximab, les cils étaient redevenus normaux. **Locati et al.** [62] au cours d'un essai de phase II chez 30 patients traités pour un cancer des glandes salivaires, ont observé une trichomégalie chez **30%** des patients, sans en préciser le délai de survenue. Dans une série de 4 cas, **Koksai et al.** [79] ont décrit une trichomégalie chez leurs patients suivis pour un cancer colorectal après **2 à 5 mois** de traitement par cétuximab.

Par conséquent, nous constatons que nos résultats sont conformes à la littérature aussi bien pour l'incidence que pour le délai de survenue.

Enfin, une **texture anormale des cheveux** a été signalée par **20% (8/40)** des patients, sous forme de **cheveux frisés, secs et difficiles à coiffer**. Ces anomalies étaient constatées en moyenne après **3,8 mois** de traitement.

Nous n'avons pas trouvé de données d'incidence précises dans la littérature sur ce type d'effet indésirable, même s'il est décrit par la majorité des auteurs.

Dans une étude prospective sur des patients traités par plusieurs inhibiteurs de l'EGFR dont le cétuximab pendant plus de 6 mois, **Osio et al.** [52] ont observé une incidence plus élevée d'anomalies pilaires après une exposition prolongée. **87.5%, 62.5%, et 56%** des patients maintenus sous inhibiteurs de l'EGFR pendant plus de 6 mois ont présenté des **anomalies pilaires, une trichomégalie et une hypertrichose**, respectivement, soulignant le caractère subaigu et/ou chronique des toxicités liées aux inhibiteurs de l'EGFR.

Tableau. 53 Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous cétuximab entre les différents essais cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence du rash (Grade 3)	Délai de survenue
Busam et al., 2001 [42]	Essai clinique phase II	CR	CETUX monothérapie	10	100 % (ND)	ND
Motzer et al., 2003 [43]	Essai clinique phase II	CR	CETUX monothérapie	55	74 % (17%)	ND
Saltz et al., 2004 [44]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	57	86 % (18%)	1 – 3 semaines
Cunningham et al., 2004 [45]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie vs. CETUX + irinotécan	329	80 % (5,2% vs.9,4%)	3 premières semaines
Mitchell et al., 2008 [46]	ECR phase III	CCR	Cétuximab + FOLFOX vs. FOLFOX	100	ND (18,4%)	ND
Van Cutsem et al., 2009 [47]	ECR phase III	CCR	Cétuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI	1202 (600)	ND (16,2%)	ND
Pirker et al., 2009 [48]	ECR phase III	CBNPC	Cétuximab + cisplatine/ vinorelbine vs. chimiothérapie	1110 (548)	ND (10%)	ND
Lorenzen et al., 2009 [49]	ECR phase II	Œsophage	Cétuximab + cisplatine/5-FU vs. cisplatine/5-FU	62 (32)	69% (6%)	ND
Lynch et al., 2010 [50]	ECR phase III	CBNPC	Cétuximab + paclitaxel ou docétaxel + carboplatine vs. chimiothérapie	645 (325)	ND (10,5%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CETC/CCR/CO	CETUX monothérapie (n=2) CETUX/chimiothérapies (n=38)	40	82,5% (12,1%)	29 jours (3-138j)

CR : cancer du rein ; CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CO : carcinome de l'œsophage ; ND : non disponible

Tableau. 54 Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence du rash (Grade 3)	Délai de survenue
Roé et al., 2006 [51]	Prospective	CCR	ND	17	82,3% (11,7%)	8 jours (1-21j)
Osio et al., 2009 [52]	Rétrospective	CCR + Glioblastome	Cétuximab + FOLFOX/Irinotécan	06	100 % (0%)	15 jours
Menezes et al., 2009 [53]	Prospective	CCR	ND	10	100 % (0%)	40 jours (14-182j)
Hamoudeh et al., 2015 [54]	Rétrospective	CEC	Cétuximab monothérapie/ carboplatine	12	66,6 % (ND)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CETC/CCR/CO	CETUX monothérapie (n=2) CETUX/chimiothérapies (n=38)	40	82,5% (12,1%)	29 jours (3-138j)

CCR : cancer colorectal ; CEC : carcinome épidermoïde cutané ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CO : carcinome de l'œsophage ; ND : non disponible

Tableau. 55 Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la xérose (Grade 3)	Délai de survenue
Lenz et al., 2006 [57]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	346	30,3 % (0,6%)	ND
Robert et al., 2005 [58]	Essai clinique phase I/IIa	CBNPC	CETUX + Gemcitabine + Carboplatine	35	34,3 % (2,9%)	ND
Motzer et al., 2003 [43]	Essai clinique phase II	CR	CETUX monothérapie	55	ND (4%)	ND
Wierzbicki et al., 2011 [59]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	85	16,5 % (0%)	ND
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CCR	ND	17	58,8% (ND)	20 jours
Notre étude, 2019	Prospective	CETC/CCR/CO	CETUX monothérapie (n=2) CETUX/chimiothérapies (n=38)	40	30% (16,7%)	57 jours (12-120j)

CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CO : carcinome de l'œsophage ; CR : cancer du rein ; ND : non disponible

Tableau. 56 Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la mucite (Grade 3)	Délai de survenue
Cunningham et al., 2004 [45]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie vs. CETUX + irinotécan	329	ND (3,3%)	ND
Borner et al., 2008 [69]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX + CAPOX vs. CAPOX	74 (37)	22% (8%)	ND
Robert et al., 2005 [58]	Essai clinique phase I/Iia	CBNPC	CETUX + Gemcitabine + Carboplatine	35	25,7% (0%)	ND
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CCR	ND	17	5,8% (0%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CETC/CCR/CO	CETUX monothérapie (n=2) CETUX/chimiothérapies (n=38)	40	50% (25%)	35 jours (7-120j)

CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CO : carcinome de l'œsophage ; CR : cancer du rein ; ND : non disponible

Tableau. 57 Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous cétuximab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de l'atteinte unguéale (Grade 3) (%)	Délai de survenue
Locati et al., 2009 [62]	Essai clinique phase II	CGS	CETUX monothérapie	30	23% (0%)	ND
Pessino et al., 2007 [71]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	39	18% (0%)	ND
Vermorken et al., 2007 [72]	Essai clinique phase II	CETC	CETUX monothérapie	103	16% (0%)	ND
Hanna et al., 2006 [73]	Essai clinique phase II	CBNPC	CETUX monothérapie	66	6,1% (0%)	ND
Saltz et al., 2004 [44]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	57	12% (ND)	ND
Lenz et al., 2006 [57]	Essai clinique phase II	CCR	CETUX monothérapie	346	16,5% (0%)	ND
Chan et al., 2011 [74]	Essai clinique phase II	Œsophage ADK estomac	CETUX monothérapie	35	6% (0%)	ND
Ramalingam et al., 2011 [63]	Essai clinique phase II	CBA	CETUX monothérapie	68	14% (0%)	ND
Maubec et al., 2011 [75]	Essai clinique phase II	CEC	CETUX monothérapie	36	28% (0%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CETC/CCR/CO	CETUX monothérapie (n=2) CETUX/chimiothérapies (n=38)	40	27,5% (0%)	75 jours (30-145j) [paronychie] 69 jours (37-111j) [onychopathies]

CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CO : carcinome de l'œsophage ; CGS : cancer des glandes salivaires ; CBA : carcinome broncho-alvéolaire ; ADK : adénocarcinome ; ND : non disponible

b) Erlotinib

88,9% des patients sous erlotinib ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. Le **rash acnéiforme** était l'effet indésirable dermatologique **le plus fréquent**. Plus de **8%** des patients ont présenté des effets secondaires de **grade 3**. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Rash acnéiforme

Le **rash acnéiforme** était l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent parmi les patients du groupe erlotinib puisqu'il a été observé chez **81,5% (22/27)** des patients (**grade 3 : 13%**). Le **délai moyen de survenue** du rash était de **8 jours (2 à 21 jours)**. Le rash acnéiforme était significativement associé au **sexe masculin** ($p = 0.008$).

Une revue de la littérature, qui a permis de sélectionner 9 essais cliniques avec l'erlotinib dans diverses indications, principalement le CBNPC et portant sur un total de 937 patients a retrouvé une incidence du rash acnéiforme comprise entre **38% et 98,4% (grade 3 : 0 – 13,3%)** [80-88], et jusqu'à **100% (grade 3 : 0%)** dans une étude prospective portant sur 13 patients [51]. (**Tableau. 58**). Le **délai de survenue** est rarement mentionné au cours de ces études. **Roé et al.** [51] évoquent un début après **21 jours** en moyenne (**4 à 168 jours**).

Quel que soit le résultat, le rash acnéiforme demeure le principal effet indésirable dermatologique de l'erlotinib et nos résultats, similaires à ceux des études citées, l'attestent.

Wheatley-Price et al. [89] révèlent que chez les patients avec un CBNPC traités par erlotinib, l'âge élevé (≥ 70 ans) était associé à un rash acnéiforme plus sévère ($\geq$ grade 3) : 16% vs. 6% des patients plus jeunes, respectivement. Nous n'avons pas retrouvé cette association dans notre population d'étude ($p = 0.062$).

Nous avons constaté chez **un patient** qui avait reçu une **radiothérapie antérieure** à l'introduction de l'erlotinib, l'apparition d'un **rash acnéiforme** de grade 3 atteignant le visage et le tronc, **épargnant toutefois le dos, zone qui avait été irradiée au préalable** avec une nette délimitation entre la zone touchée par le rash et la zone irradiée épargnée. Cette situation a déjà été décrite par **Mitra et al.** [90] chez un patient sous erlotinib pour un CBNPC, mais aussi avec le cétuximab dans une série de 6 patients [91]. L'explication

viendrait du fait que les lésions d'irradiation entraînent une diminution des cellules souches dans la couche basale épidermique, une inflammation et une fibrose médiée par le TGFβ, avec la perte des follicules pileux et des glandes sébacées. Ces altérations, observées des mois à des années après le traitement, conduisent à une diminution marquée des cellules exprimant l'EGFR, ce qui peut expliquer l'absence caractéristique de l'éruption cutanée dans la peau préalablement irradiée [92].

Xérose cutanée et prurit

La **xérose cutanée** et le **prurit** représentent les effets secondaires cutanés les plus fréquents après le rash acnéiforme. Ils ont été observés chacun dans **33,3% (9/27)** des cas avec une sévérité légère à modérée la plupart du temps (**grade 3 : 33% et 11%** respectivement pour la xérose et le prurit). Leurs **délais moyens de survenue** étaient superposables à **1,5 mois (7 à 97 jours)**. Le prurit accompagnait la xérose dans la majorité des cas. L'analyse statistique a confirmé une association significative ($p = 0.001$). Des **fissures douloureuses** des doigts sont apparues chez **03patients** avec un **délai moyen** de **37 jours**, proche de celui retrouvé par **Roé et al.** qui était de 32 jours [51].

Selon les données de la littérature, l'incidence de la **xérose cutanée** avec l'erlotinib varie **entre 20% et 80,6%** dans les différentes études [51,82-87] (**Tableau. 59**), pouvant atteindre **100%** en cas de traitement prolongé de plus de 6 mois [52]. Le prurit atteint environ **un tiers** de patients sous erlotinib (**entre 37 et 39%**), sauf dans une étude où il touche plus de **72%** des patients [83-85,88] (**Tableau. 60**).

Plusieurs auteurs évoquent un délai d'apparition de la xérose entre 1 et 3 mois après le début du traitement [28,60]. **Roé et al.** ont rapporté un **délai moyen de 47 jours (4 à 84 jours)** semblable au résultat de notre étude [51].

Autres signes cutanés

Les mêmes effets indésirables décrits avec le cétuximab ont été constatés avec l'erlotinib.

Dans notre groupe, une **hyperpigmentation** a été observée chez **11% (3/27)** des patients, survenue **entre 2 et 3 mois** de traitement. Comme avec le cétuximab, l'hyperpigmentation semble être de nature post-inflammatoire. Il s'agit d'un événement indésirable tardif, se manifestant typiquement après 2 mois de traitement [64].

Les **télangiectasies** sont apparues en moyenne au bout de **5 mois (70 à 225 jours)** chez **7,4% (2/27)** de nos patients, prédominant sur les régions affectées par le rash.

Des **lésions eczématiformes** ont été observées chez **11% (3/27)** des patients et siégeaient exclusivement aux mains. Elles sont survenues après un **délai moyen de 30 jours (7 à 70 jours)**. Elles sont probablement secondaires à la xérose et au prurit. Elles ont nécessité un traitement par corticothérapie locale.

Enfin, un **érythème facial** est apparu chez **un patient** après **une semaine** de traitement, en même temps qu'un rash acnéiforme de grade 2.

On ne dispose pas de données sur l'incidence et le délai de survenue de ces effets indésirables malgré qu'ils soient cités dans la plupart des publications. Certains auteurs les considèrent plus comme des complications ou des séquelles [64].

Plusieurs événements notables sans lien avec l'erlotinib ont été observés : un cas d'**érythème nouveau** apparu chez une patiente après une semaine de traitement. L'absence de bilan étiologique et le non-signallement antérieur dans la littérature ne permettent pas de le relier au traitement. Un **DRESS au phénobarbital** avec une issue fatale a également été observé chez un patient traité pour un CBNPC avec métastases cérébrales.

❖ **Toxicités muqueuses :**

Mucite

Plusieurs termes tels que mucite, stomatite ou ulcérations aphtoïdes, ont été utilisés pour catégoriser cette toxicité. La mucite sous erlotinib partage les mêmes caractéristiques avec celle du cétuximab.

Dans notre étude, nous avons observé une **mucite** chez environ **un tiers (8/27)** des patients (**grade 3 : 12,5%**) avec un **délai moyen de survenue de 31 jours (7 à 90 jours)**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **5 cas** et d'un **érythème diffus** de la cavité buccale dans **3 cas**. La mucite était significativement associée à une **population plus jeune**. ($p = 0.013$)

L'incidence de la mucite sous erlotinib dans la littérature est estimée **entre 5 et 38,7% (grade 3 : 0 – 8%)** [51,80-88] (**Tableau. 61**). Dans une méta-analyse incluant 4 études portant sur 1545 patients traités par erlotinib, le risque relatif était significativement élevé (**RR = 3.2**) [68].

Quant au délai de survenue, on ne retrouve pas de données dans la littérature excepté dans l'étude de **Roé et al.** qui ont décrit **deux cas de mucite (15,3%)** parmi leurs 13 patients, survenues **après 4 jours** de traitement par erlotinib. [51]

Autres signes muqueux

Comme avec le cétuximab, il n'y a pas beaucoup de données sur les incidences des toxicités orales hors « mucite/stomatite ».

Dans notre étude, la **xérostomie** et la **dysgueusie** ont été décrites chacune par **37 % (10/27)** des patients avec un **délai moyen de survenue** d'environ **un mois**. Aucune gêne lors de l'alimentation n'a été rapportée.

Thomas et al. [83] ont décrit une **xérostomie** et une **dysgueusie** dans 27,5% et 17,5% des cas respectivement, au cours d'un essai de phase II chez des patients traités pour un carcinome hépatocellulaire et **Oza et al.** [85] ont rapporté une incidence de 21.2% pour la **xérostomie** et 15,2% pour la **dysgueusie**, parmi les 33 patientes traitées par erlotinib pour un cancer de l'endomètre au cours d'un essai de phase II.

Nous constatons une incidence plus élevée parmi notre population d'étude qui s'explique par la nature prospective de notre étude qui nous conduit à rechercher systématiquement ces symptômes à l'interrogatoire, sans attendre une déclaration spontanée par les malades.

Enfin, une **dysphagie** a été rapportée par **18,5% (5/27)** des patients au bout de **6 semaines (12 à 90 jours)**. La dysphagie était **associée à une mucite dans 3/5 cas**.

❖ Toxicités des phanères :

Atteinte unguéale

Dans le groupe erlotinib, nous avons constaté une **atteinte unguéale** chez **29,6% (8/27)** des patients (**grade 3 : 0%**). Elle est composée de **paronychies** et d'**onychopathies**, les mêmes patients pouvant présenter les 02 atteintes simultanément ou successivement. Une **paronychie des doigts** était observée **seule** chez 4 patients (dont 3 ont développé un **granulome pyogénique**), tandis qu'un seul patient avait une **onycholyse distale** isolée et 3 patients une atteinte mixte. Le **délai de survenue** de l'atteinte unguéale était de **59 jours (de 15 à 140 jours)** pour la **paronychie** et de **138 jours (de 105 à 180 jours)** pour l'**onycholyse**.

Une revue de la littérature qui compte 9 études portant sur 452 patients [81-88] (**Tableau. 62**) retrouve une incidence comprise entre **5 et 29%** (**grade 3 : 0 – 5%**) parmi les différents essais cliniques et jusqu'à **38,5%** dans une étude prospective [51]. Nos résultats sont concordants avec ceux de cette méta-analyse, bien que le problème de terminologie pour décrire l'atteinte unguéale (*paronychia*, *nails disorders/changes*) se pose aussi avec l'erlotinib.

Atteinte pileaire

22,2% (6/27) des patients du groupe erlotinib ont présenté des **anomalies pileaires**.

Très souvent l'alopécie est associée aux autres troubles pileaires, sans autre précision sur son incidence individuelle. Dans certaines études [81-82,85,87], elle est rapportée dans **7,5 à 30%** des cas. Dans notre étude, **aucun cas d'alopécie** n'a été observé dans le groupe erlotinib durant la période de suivi.

L'**hypertrichose** et la **trichomégalie** ont été constatées chacune chez **14,8% (4/27)** des patients avec un **délai moyen de survenue de 112 jours (90 à 150 jours)** pour l'hypertrichose et de **125 jours (81 à 150 jours)** pour la trichomégalie. Elles avaient les mêmes caractéristiques que dans le groupe cétuximab.

Enfin, une **texture anormale des cheveux** a été signalée par **22% (6/27)** des patients, sous forme de **cheveux frisés, secs et difficiles à coiffer**. Ces anomalies étaient constatées en moyenne vers **107 jours (81 à 150 jours)** de traitement.

Les anomalies pileaires étaient souvent associées. **11% (3/27)** des patients avaient à la fois une **hypertrichose**, une **trichomégalie** et des **anomalies de texture des cheveux**.

Peu d'études cliniques, rendent compte des incidences des différentes anomalies pileaires dues à l'erlotinib de manière individuelle. Notre revue de la littérature fait état surtout de séries de cas et d'observations isolées.

Vergou et al. [93] ont rapporté une série de **3 cas** chez des patients de sexe féminin âgés **entre 53 et 74 ans** traités par erlotinib pour un CBNPC. **2 patientes** ont développé une **trichomégalie des cils** et une **hypertrichose faciale après 5 et 6 semaines** de traitement. La **3^{ème} patiente** a présenté une **hypertrichose faciale sans trichomégalie**.

Dans une autre série, **Kudo et al.** [94] ont décrit des altérations pilaires (**hypertrichose faciale et trichomégalie des cils**) chez **7/33 patients (21%)** traitées par erlotinib pour un CBNPC. Il s'agissait exclusivement de patients de sexe féminin. Le délai de survenue variait **entre 72 et 270 jours**.

Selon l'étude de **Roé et al.** [51], **16,5%** des patients ont présenté une altération de la croissance pilaire avec un délai moyen de **173 jours (40 à 308 jours)**. La majorité des patients avaient développé une **hypertrichose des sourcils et une trichomégalie des cils**. Un patient a présenté une **alopécie**.

Ces données s'accordent parfaitement avec les résultats de notre étude. Toutefois, il existait une nette prédominance masculine dans notre groupe (5H/1F).

Tableau. 58 Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence du rash (Grade ≥ 3), %	Délai de survenue
Shepherd et al., 2005 [80]	ECR de phase III	CBNPC	Erlotinib	485	76% (9%)	ND
Giaccone et al., 2006 [81]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	53	89% (4%)	ND
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CBNPC	Erlotinib	13	100% (0%)	21 jours (4-168j)
Jackman et al., 2007 [82]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	80	79% (6%)	ND
Thomas et al., 2007 [83]	Essai clinique de phase II	CHC	Erlotinib	40	72,5% (0%)	ND
Kubota et al., 2008 [84]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	62	98,4% (3,2%)	ND
Oza et al., 2008 [85]	Essai clinique de phase II	Cancer de l'endomètre	Erlotinib	33	87,9% (3%)	ND
Akerley et al., 2009 [86]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	40	77,5% (7,5%)	ND
Uhm et al., 2009 [87]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	120	77,5% (13,3%)	ND
Lee et al., 2010 [88]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	24	38% (4%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CBNPC (n=26) Tumeur de Klatzkin	Erlotinib	27	81,5% (13%)	8 jours (2-21j)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules, CHC : carcinome hépatocellulaire

Tableau. 59 Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la xérose (Grade 3), %	Délai de survenue
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CBNPC	Erlotinib	13	69,2% (0%)	47 jours (4-84j)
Jackman et al., 2007 [82]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	80	41% (0%)	ND
Thomas et al., 2007 [83]	Essai clinique de phase II	CHC	Erlotinib	40	35% (0%)	ND
Kubota et al., 2008 [84]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	62	80.6% (0%)	ND
Oza et al., 2008 [85]	Essai clinique de phase II	Cancer de l'endomètre	Erlotinib	33	60.6% (0%)	ND
Akerley et al., 2009 [86]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	40	20% (0%)	ND
Uhm et al., 2009 [87]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	120	40.8% (0%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CBNPC (n=26) Tumeur de Klatksin	Erlotinib	27	33,3% (33%)	47 jours (7-97j)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules, CHC : carcinome hépatocellulaire

Tableau. 60 Comparaison des incidences et délais de survenue du prurit sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence du prurit (Grade ≥ 3), %	Délai de survenue
Thomas et al., 2007 [83]	Essai clinique de phase II	CHC	Erlotinib	40	37,5% (0%)	ND
Kubota et al., 2008 [84]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	62	72,6% (0%)	ND
Oza et al., 2008 [85]	Essai clinique de phase II	Cancer de l'endomètre	Erlotinib	33	39,4% (6%)	ND
Lee et al., 2011 [88]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	24	38% (0%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CBNPC (n=26) Tumeur de Klatksin	Erlotinib	27	33,3% (11%)	49 jours (7-97j)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules, CHC : carcinome hépatocellulaire

Tableau. 61 Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la mucite (Grade ≥ 3), %	Délai de survenue
Shepherd et al., 2005 [80]	ECR de phase III	CBNPC	Erlotinib	485	19% (<1%)	ND
Giaccone et al., 2006 [81]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	53	22% (0%)	ND
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CBNPC	Erlotinib	13	15,4% (ND)	4 jours
Jackman et al., 2007 [82]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	80	13% (1%)	ND
Thomas et al., 2007 [83]	Essai clinique de phase II	CHC	Erlotinib	40	15% (0%)	ND
Kubota et al., 2008 [84]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	62	38,7% (1,6%)	ND
Oza et al., 2008 [85]	Essai clinique de phase II	Cancer de l'endomètre	Erlotinib	33	27,3% (0%)	ND
Akerley et al., 2009 [86]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	40	5% (2,5%)	ND
Uhm et al., 2009 [87]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	120	19,2% (0%)	ND
Lee et al., 2010 [88]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	24	12% (8%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CBNPC (n=26) Tumeur de Klatskin	Erlotinib	27	29,6% (12,5%)	31 jours (7-90j)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules, CHC : carcinome hépatocellulaire

Tableau. 62 Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous erlotinib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de l'atteinte unguéale (Grade 3), %	Délai de survenue
Giaccone et al., 2006 [81]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	53	19% (0%)	ND
Roé et al., 2006 [51]	Etude prospective	CBNPC	Erlotinib	13	38,5% (ND)	77 jours (30-140j)
Jackman et al., 2007 [82]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	80	15% (0%)	ND
Thomas et al., 2007 [83]	Essai clinique de phase II	CHC	Erlotinib	40	10% (0%)	ND
Kubota et al., 2008 [84]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	62	29% (1,6%)	ND
Oza et al., 2008 [85]	Essai clinique de phase II	Cancer de l'endomètre	Erlotinib	33	12,1% (0%)	ND
Akerley et al., 2009 [86]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	40	5% (5%)	ND
Uhm et al., 2009 [87]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	120	13,3% (0%)	ND
Lee et al., 2010 [88]	Essai clinique de phase II	CBNPC	Erlotinib	24	13% (0%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CBNPC (n=26) Tumeur de Klatskin	Erlotinib	27	29,6% (0%)*	88 jours (15-180j)*

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules, CHC : carcinome hépatocellulaire. *données de l'atteinte unguéale globale (paronychies et onychopathies)

c) Panitumumab

100% des patients sous panitumumab ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. Le **rash acnéiforme** était l'effet indésirable **le plus fréquent**. **Sept pourcent** des patients ont présenté des effets secondaires de **grades ≥ 3** dont **un cas de grade 4**. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Rash acnéiforme

Le **rash acnéiforme** est incontestablement l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent parmi les patients du groupe panitumumab puisqu'il a été observé chez **100% (16/16)** des patients avec une atteinte sévère relativement fréquente (**grade ≥ 3 : 37,4%**) dont **un cas de grade 4**. Le **délai moyen de survenue** du rash était de **18 jours (5 à 51 jours)**. Le rash acnéiforme touchait **les hommes et les femmes à part égale**.

Une revue de la littérature incluant 6 études cliniques avec le panitumumab dans le traitement du CCRm portant sur un total de 1239 patients a retrouvé une incidence du rash acnéiforme comprise entre **16% et 96% (grade 3 : 0 à 33%)** [95-100] (**Tableau. 63**). Cette différence significative des résultats entre les études, réside dans l'utilisation par les auteurs de plusieurs termes pour décrire la toxicité cutanée : *rash*, *dermatitis acneiform*, *acne*, *rash acneiform*. Ces termes pouvaient être associés désignant 2 toxicités différentes. Ainsi seuls les résultats attribués aux termes *dermatitis acneiform*, *acne* et *rash acneiform* ont été pris en compte pour le report des résultats. Aucune donnée sur le délai de survenue ne figurait dans ces études.

Xérose cutanée et prurit

La **xérose cutanée** est, comme pour les deux précédentes molécules, le 2nd effet secondaire cutané le plus fréquent dans le groupe panitumumab avec **43,8% (7/16)** des patients (**grade 3 : 14,3%**). Le **délai de survenue** de la xérose cutanée était en moyenne de **67 jours (21 à 111 jours)**.

Nos résultats correspondent aux données de la littérature qui indiquent qu'**entre 24 et 62%** des patients sous panitumumab ont présenté une xérose cutanée, sans toutefois préciser le délai de sa survenue [95-98,100]. (**Tableau. 64**)

Il faut souligner que, dans certaines études, d'autres termes que xérose cutanée étaient utilisés pour la désigner, tels que « *other skin manifestations* » dans l'étude de **Vancustem et al.** [96] qui incluait une sécheresse cutanée, des ulcérations cutanées, des croûtes et des fissures cutanées. Dans une autre étude [97], la xérose cutanée était désignée par « *skin exfoliation* », tandis que dans l'étude de **Hechet et al.** [95], elle était décrite sous deux termes : « *dry skin* » et « *skin desquamation* » qui ont conduit à additionner les chiffres pour obtenir le résultat final.

Les formes sévères (**grade 3**) sont estimées **entre 0 – 2,1%** [95-98,100], alors que notre étude rapporte une incidence beaucoup plus élevée. Nous n'avons pas d'explication concernant cette différence significative, il est probable que cet effet secondaire soit négligé par les patients qui ne consultent pas dès son apparition, ce qui aboutit à une aggravation plus fréquente. L'analyse statistique n'a révélé aucune relation entre la survenue de la xérose et d'autres paramètres comme l'âge ou le sexe.

Des **fissures cutanées** des doigts étaient observées chez **02 patients (12,5%)** présentant une xérose cutanée. Il n'y a pas de données sur leurs caractéristiques dans la littérature.

Le **prurit** a été rapporté par **25% (4/16)** de nos patients. Il était **d'intensité légère**. Il est apparu de l'analyse statistique que celui-ci était significativement associé à la présence d'une xérose cutanée ($p = 0.009$). De ce fait sa relation avec le panitumumab semble plus probable.

Télangiectasies

L'incidence des **télangiectasies** sous panitumumab était estimée à **43,8% (7/16)**, une incidence largement plus élevée que celle décrite avec les deux précédents inhibiteurs de l'EGFR. Le **délai moyen de survenue** était de **113 jours (51 à 165 jours)**. Nous avons constaté que cet effet secondaire était significativement associé au **sexe masculin** ($p = 0.012$).

Le résultat observé pourrait être lié à l'incidence plus élevée du rash acnéiforme, et notamment des formes sévères, avec le panitumumab par rapport aux autres molécules (grade ≥ 3 : 37,4% pour le panitumumab vs. 12% et 13% pour le cétuximab et l'erlotinib respectivement). Toutefois, l'analyse statistique n'a pas retrouvé d'association significative entre la sévérité du rash et l'apparition de télangiectasies ($p = 0.152$).

Comme avec d'autres effets indésirables, il est difficile d'obtenir des données précises sur l'incidence des télangiectasies sous panitumumab, tant la terminologie utilisée varie selon les

études, voire prête à confusion avec des termes comme « erythema ». Par conséquent, nous ne pouvons comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Autres signes cutanés

Nous avons observé un **érythème facial** chez **31,3% (5/16)** des patients. Il était significativement associé à la présence d'un rash acnéiforme de grade ≥ 3 ($p < 0.001$).

Enfin **trois cas d'hyperpigmentation** ont été constatés avec un **délai moyen de survenue de 79 jours (60 à 90 jours)**.

❖ Toxicités muqueuses :

Mucite

Dans notre étude, nous avons observé une **mucite** chez **68,8% (11/16)** des patients (**grade ≥ 3 : 9%**) avec un **délai moyen de survenue de 28 jours (5 à 60 jours)**. Il s'agissait principalement de **lésions aphtoïdes** dans **10 cas** et d'une **chéilite érosive** dans **1 cas**.

Dans une revue de la littérature incluant 6 études portant sur 1398 patients traités par panitumumab seul ou en combinaison avec une chimiothérapie, l'incidence de la mucite sous panitumumab s'est révélée comprise **entre 18 et 70% (grade 3 : 0 – 14%)** [95,98-99,101-103]. (**Tableau. 65**).

Nos résultats sont conformes à la littérature et rejoignent les résultats des études les plus récentes qui démontrent une incidence élevée de la mucite avec le panitumumab en schéma combiné. Aucune donnée sur le délai de survenue de cet effet indésirable n'est mentionnée par les auteurs des études décrites plus-bas.

Autres signes muqueux

Dans notre étude, la **xérostomie** et la **dysgueusie** ont été décrites par **50 % (8/16)** et **43,8 % (7/16)** des patients respectivement avec un **délai moyen de survenue de 4 et 6 semaines** respectivement. Une modification des habitudes alimentaires (diminution des apports) avec gêne lors de l'alimentation a été rapportée par deux patients qui souffraient de xérostomie et de dysgueusie de grade 2. **Trois cas de dysphagie** en rapport avec des **mucites de grade 2 et 3** ont été rapportés par les patients après un délai moyen de **35 jours (15 à 60 jours)**. La xérostomie et, à un moindre degré, la dysphagie étaient significativement associées au **sexe masculin** ($p = 0.046$ et 0.055).

Comme pour les molécules précédentes, la littérature ne fournit pas de données sur l'incidence de ces complications orales avec le panitumumab dans le CCRm.

Les incidences élevées des toxicités orales parmi notre population d'étude peuvent s'expliquer, comme pour les autres molécules, par l'attention particulière accordée au dépistage des symptômes oraux.

Enfin, **un cas d'épistaxis** est survenu au **5^{ème} mois** de traitement après l'apparition d'une **ulcération de la muqueuse nasale** liée à une **xérostomie chronique de grade 2**.

Van Cutsem et al. [104] en 2014, dans un essai randomisé de phase II ont rapporté **4 cas d'épistaxis** dans le groupe de patients recevant panitumumab + placebo (n = 48), sans autres commentaires. **Hecht et al.** en ont décrit **9 cas (10%)** parmi les 91 patients du groupe panitumumab/FOLFIRI sans autres commentaires aussi [95].

❖ **Toxicités des phanères :**

Atteinte unguéale

Dans le groupe panitumumab, nous avons constaté une **atteinte unguéale** chez **68,7% (11/16)** des patients (**grade 3 : 0%**). Elle inclut des **paronychies** et une **onycholyse**. **10 cas (62,5%)** de **paronychies** ont été observés, dont **la moitié** était associée à un **granulome pyogénique**. Elles siégeaient principalement aux doigts. L'**onycholyse distale** a touché **2** patients dont l'un avait aussi une paronychie. Le **délai de survenue** de l'atteinte unguéale était de **64 jours (de 10 à 135 jours)** pour la **paronychie** et de **149 jours (141 à 157 jours)** pour l'**onycholyse**.

La terminologie employée pour rapporter les effets indésirables des thérapies ciblées pose également problème avec le panitumumab pour l'atteinte unguéale. En effet, plusieurs termes ont été utilisés pour désigner l'atteinte unguéale (« *paronychia* », « *nail disorders* »). Dans certaines études, les termes étaient utilisés ensemble séparant ainsi l'atteinte unguéale et l'atteinte des tissus péri unguéaux. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats ainsi que la comparaison avec notre étude.

Notre revue de la littérature (**Tableau. 66**) a retrouvé une incidence comprise **entre 11 et 48% (G3 : 0 – 10%)**, ces chiffres englobant tantôt la paronychie seule, tantôt la paronychie et les troubles unguéaux (« *nails disorders* ») [95-100, 102,104]. Dans une méta-analyse sur les toxicités dermatologiques du panitumumab, **Petrelli et al.** rapportent une incidence moyenne

de **18%** pour la **paronychie** et **12,2%** pour les « *nails disorders* » avec le panitumumab, sans plus de précisions [105].

Nous n'avons pas d'explication pour cette incidence élevée. Le caractère prospectif de notre étude qui inclut une recherche systématique lors de chaque consultation des différentes lésions dermatologiques, pourrait expliquer en partie ce résultat.

Atteinte pilaire

Nous avons observé des anomalies pilaires chez **75% (12/16)** des patients du groupe panitumumab avec une **nette prédominance masculine (sex-ratio : 2)**.

Une **alopécie** a été observée chez environ **19% (3/16)** des patients, apparaissant en moyenne à partir du **7^{ème} mois** de traitement (**111 à 337 jours**). Le panitumumab étant utilisé en schéma combiné, il est difficile de lui imputer seul la responsabilité de cet effet secondaire !

L'**hypertrichose** et la **trichomégalie** ont été constatées chez **62,5% (10/16)** et **75% (12/16)** des patients avec un **délai moyen de survenue de 5 mois (45 à 270 jours)** pour les deux. L'hypertrichose prédominait au **visage**, notamment aux **régions malaires chez l'homme** et à la **région péri buccale chez la femme**. La trichomégalie des cils ne gênait pas les patients, hormis un qui a réclamé une intervention médicale. Il a alors bénéficié d'une **coupe des cils** en ophtalmologie.

Enfin, une **texture anormale des cheveux** a été signalée par **31% (5/16)** des patients en moyenne vers **143 jours (60 à 261 jours)** de traitement.

Plusieurs anomalies pilaires pouvaient être associées : **hypertrichose, trichomégalie et texture anormale des cheveux** étaient constatées chez **un tiers** des patients, tandis que **l'hypertrichose et la trichomégalie** étaient présentes ensemble chez **plus de deux tiers** des patients.

L'analyse de 14 études cliniques incluant le panitumumab seul ou en schéma combiné, n'a permis de retrouver que 2 études [98,102] faisant mention des anomalies pilaires. Il apparaît également de cette analyse que les anomalies pilaires font rarement l'objet d'une évaluation individuelle ou séparée lors des essais cliniques. L'étude de **Köhne et al.** [102] rapporte une toxicité des cheveux (« hair toxicity ») chez **38%** des patients et l'étude de **Muro et al.** [98] fait état de **10%** de cas d'**hypertrichose** parmi leurs patients.

Il est évident que nos résultats sont largement supérieurs à ceux de la littérature. L'une des raisons à cette incidence élevée proviendrait de la longue période de suivi de notre population d'étude. En effet, la durée moyenne de traitement par panitumumab était de **7 mois**, alors que le délai moyen de survenue des anomalies pilaires était d'environ 5 mois sauf pour l'alopecie où il était de 7 mois. C'est ainsi que 9/10 et 10/12 des patients porteurs respectivement d'hypertrichose et de trichomégalie ont pu développer leurs anomalies pilaires à partir du 5^{ème} mois. On en conclut que plus la durée d'exposition au traitement est longue plus les patients risquent de développer des effets indésirables pilaires.

Tableau. 63 Comparaison des incidences et délais de survenue du rash acnéiforme sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence du rash(Grade ≥ 3), %	Délai de survenue
Hecht et al., 2007 [95]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	148	16% (0%)	ND
Van Custem et al.2007 [96]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab en monothérapie	176	59% (6%)	ND
Van Custem et al., 2007 [97]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab + soins palliatifs vs. soins palliatifs	463 (229)	62% (7%)	ND
Muro et al.,2009 [98]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	52	81% (2%)	ND
Douillard et al.,2010 [99]	ECR de phase III	CCRm	Panitumumab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4	1183 (539)	96% (33%)	ND
Kobayashi et al.,2015 [100]	ECR	CCRm	Panitumumab seul ou + IRI/FOLFIRI (Traitement préventif vs traitement curatif des toxicités cutanées)	95	81,3% (22,9%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CCRm	Panitumumab + chimiothérapies	16	100% (37,4%)	18 jours (5-51j)

CCRm : cancer colorectal métastatique ; ND : non disponible

Tableau. 64 Comparaison des incidences et délais de survenue de la xérose cutanée sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la xérose cutanée (Grade 3), %	Délai de survenue
Hecht et al., 2007 [95]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	148	39% (0%)	ND
Van Custem et al.,2007 [96]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab en monothérapie	176	37% (2%)	ND
Van Custem et al.,2007 [97]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab + soins palliatifs vs. soins palliatifs	463 (229)	24% (2%)	ND
Muro et al.,2009 [98]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	52	62% (0%)	ND
Kobayashi et al.,2015 [100]	ECR	CCRm	Panitumumab seul/P-IRI/P-FOLFIRI (Traitement préventif vs traitement curatif des toxicités cutanées)	95	41,7% (2,1%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CCRm	Panitumumab + chimiothérapies	16	43,8% (14,3%)	67 jours (21-111j)

Tableau. 65 Comparaison des incidences et délais de survenue de la mucite sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de la mucite (Grade $\geq$ 3), %	Délai de survenue
Hecht et al., 2007 [95]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	148	18% (0%)	ND
Muro et al.,2009 [98]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	52	23% (0%)	ND
Giusti et al., 2009 [101]	ECR	CCRm	Panitumumab vs. chimiothérapie	947 (468)	41% (1%)	ND
Douillard et al.,2010 [99]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4	1183 (539)	ND (7,4%)	ND
Köhne et al, 2012 [102]	Etude de phase II	CCRm	Panitumumab + FOLFIRI	154	51% (8%)	ND
Fornaro et al., 2013 [103]	Etude de phase II	CCRm	Panitumumab + FOLFOXIRI	37	70% (14%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CCRm	Panitumumab + chimiothérapies	16	68,8% (9%)	28 jours (5 à 60j).

Tableau. 66 Comparaison des incidences et délais de survenue de l'atteinte unguéale sous panitumumab entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Protocole	Taille de l'échantillon	Incidence de l'atteinte unguéale (Grade ≥ 3), %	Délai de survenue
Hecht et al., 2007 [95]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	148	11% (0%)	ND
Van Custem et al., 2007 [96]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab en monothérapie	176	28% (2%)	ND
Van Custem et al., 2007 [97]	Essai de phase III	CCRm	Panitumumab + soins palliatifs vs. soins palliatifs	463 (229)	24% (1%)	ND
Muro et al.,2009 [98]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab en monothérapie	52	48% (2%)	ND
Douillard et al.,2010 [99]	ECR de phase III	CCRm	Panitumumab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4	1183 (539)	ND (2,8%)	ND
Köhne et al, 2012 [102]	Essai de phase II	CCRm	Panitumumab + FOLFIRI	154	32% (10%)	ND
Van Cutsem et al, 2014 [104]	Essai de phase Ib/II	CCRm	Panitumumab seul vs. PANI/rilotumumab vs. PANI/ganitumab	142 (48)	41,6% (4%)	ND
Kobayashi et al.,2015 [100]	ECR	CCRm	Panitumumab seul ou + IRI/FOLFIRI (Traitement préventif vs traitement curatif des toxicités cutanées)	95	45,8% (4,2%)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CCRm	Panitumumab + chimiothérapies	16	68,7% (0%)	79 jours (10-157j)*

*incidence et délai moyen incluant les paronychies et l'onycholyse.

d) Lapatinib

Le lapatinib a été prescrit chez 02 patientes en association à la capécitabine pour traiter un cancer du sein métastatique. Le trastuzumab a été rajouté à cette combinaison chez la patiente n°2.

Les deux patientes ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

Les deux patientes ont présenté un **syndrome mains-pieds** et une **xérose cutanée** accompagnée de **prurit** chez la **patiente n°1**. Nous avons également relevé une **dysgueusie** chez la **patiente n°1** et une **xérostomie** chez la **patiente n°2**, survenues respectivement **après 30 et 81 jours**. Enfin, la **patiente n°1** a présenté **après 4 semaines** de traitement une **paronychie de grade 2 avec un granulome pyogénique-like** associée à une **onycholyse** de plusieurs doigts, tandis que la **patiente n°2** a développé au bout de **10 semaines** des **paronychies multiples de grade 3 avec granulomes pyogéniques-like des doigts et des orteils** ayant conduit, malgré un traitement bien conduit, à **l'arrêt du lapatinib**. Une intervention chirurgicale sur les granulomes pyogéniques a été nécessaire avant une reprise du traitement à posologie réduite. Une **hypertrichose** a également été observée chez la **patiente n°2**.

Lacouture et al. [106] ont analysé 9 essais cliniques portant sur 2093 patients traités pour divers cancers métastatiques par le lapatinib seul ou en association au paclitaxel ou capécitabine vs. des protocoles n'incluant pas le lapatinib (capécitabine, paclitaxel, hormonothérapie). Ils ont observé de nombreuses toxicités dermatologiques avec tous les protocoles. Dans le groupe **lapatinib – capécitabine** (n = 198), ils ont constatés des événements indésirables chez **70%** des patients vs. 76% dans le groupe lapatinib – paclitaxel vs. 58% dans le groupe lapatinib seul. Le **rash cutané** était l'effet secondaire le plus fréquent dans tous les groupes lapatinib, tandis que le **syndrome mains-pieds** était significativement plus fréquent dans le groupe **lapatinib – capécitabine** avec **54%** vs. < 1% dans les autres groupes lapatinib. Les autres toxicités dermatologiques présentes étaient : la **xérose cutanée**, le **prurit**, **l'atteinte unguéale et les anomalies pilaires** (3%, 3%, 1% et <1% respectivement dans le groupe lapatinib vs. 2%, <1%, 0% et <1% respectivement dans le groupe **lapatinib – capécitabine**). Entre **44 et 49%** des patients traités par lapatinib seul ou en schéma combiné ont présenté des effets indésirables dermatologiques les **2 premières semaines** de traitement.

Dans une autre méta-analyse, incluant 19 études randomisées portant sur 5462 patients traités par lapatinib seul ou en schéma combiné, **Abdel-rahman et al.** [107] ont colligé l'incidence des effets indésirables dermatologiques du lapatinib en fonction du nombre d'études au cours desquelles ils ont été cités : rash cutané (6 – 62%), stomatite (2 – 50%), SMP (1 – 49%), prurit (1 – 12%) et alopécie (4 – 64%). Les auteurs ont démontré, après comparaison des groupes contenant le lapatinib et les groupes sans lapatinib que l'inclusion du lapatinib était associée avec un risque relatif de développer un rash cutané, une stomatite, un SMP ou un prurit estimé à 3, 1.67, 4.45 et 2.02 respectivement.

Chez nos deux patientes, la plupart des effets secondaires ont été jugés d'imputabilité « possible » car ils sont communs au lapatinib et à la capécitabine. Toutefois, il apparaît, à partir de la littérature, que le SMP tend à être beaucoup plus fréquent avec la capécitabine, même si le lapatinib peut contribuer à son apparition. La paronychie, effet indésirable très courant avec les inhibiteurs de l'EGFR en général et le lapatinib en particulier, demeure une complication rare du traitement quel que soit le schéma utilisé.

On peut donc conclure que nos patientes ont présenté des effets secondaires classiques du lapatinib, excepté pour le rash cutané qui était absent, alors qu'il est cité comme l'effet secondaire le plus fréquent. Bien entendu, le faible effectif ne permet pas une comparaison objective avec la littérature.

e) Géfitinib

Le géfitinib a été prescrit chez 02 patients (un homme et une femme) pour traiter un cancer du poumon (CBNPC). **Un seul** patient, de sexe féminin, a présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant son suivi.**

Sur le plan cutané, la patiente a présenté un **rash acnéiforme (grade 2)** et une **xérose cutanée** survenus respectivement **à 21 et 97 jours** du début du traitement. Elle a également rapporté une **xérostomie** et une **dysgueusie après le premier mois** sous géfitinib. Une **paronychie de grade 2** avec un **granulome pyogénique-like** du gros orteil est apparue à **51 jours**, gênant considérablement la patiente. Enfin, des troubles pilaires tels qu'une **alopécie**, une **hypertrichose faciale** et une **trichomégalie des cils** ont été observés à partir du **4^{ème} mois**.

Notre revue de la littérature (**Tableau. 67**) nous a permis de constater que les effets indésirables les plus communs sous géfitinib sont, avec leurs incidences respectives, les

suivants : **rash acnéiforme** dans 5 études (**37 – 85%**), **xérose cutanée** dans 4 études (**11 – 54%**), **stomatite** dans 4 études (**6 – 22%**), **alopécie** dans 4 études (**0 – 11%**), **paronychie** dans 3 études (**3 – 32%**) et **prurit** dans 2 études (**8 – 19%**) [108-112]. Nous constatons que certains effets indésirables observés chez notre patiente (xérostomie, dysgueusie, hypertrichose, trichomégalie) n'ont pas été cités dans ces études.

Dans une étude rétrospective Japonaise sur le géfitinib dans le CBNPC, **Yoshida et al.** [113] ont indiqué que l'incidence de la **xérostomie** était estimée à **3%** (n = 107), alors que celle de la **dysgueusie** était de **14%** (n=51) selon **Pezaro et al.** [114].

Pour les anomalies pilaires, nous avons surtout retrouvé des observations anecdotiques comme celle de **Pascual et al.** [115] qui ont rapporté le cas d'une femme de 51 ans traitée par géfitinib pour un adénocarcinome du poumon, qui a développé une **trichomégalie des cils** après **7 semaines** de traitement en même temps qu'un rash acnéiforme traité avec succès par minocycline.

Le nombre réduit de notre groupe ne nous permet de faire une comparaison avec les données de la littérature.

Tableau. 67 Incidences des effets indésirables dermatologiques du géfitinib dans les essais cliniques.

Référence	Rash acnéiforme Tous grades (G-3), %	Xérose cutanée Tous grades (G-3), %	Prurit Tous grades (G-3), %	Stomatite Tous grades (G-3), %	Paronychie Tous grades (G-3), %	Alopécie
Thatcher et al., 2005 [108]						
ECR (n = 1126)	37% (2%)	11% (0%)	8% (<1%)	6% (<1%)	3% (<1%)	ND
Kim et al., 2008 [109]						
Essai de phase III (n = 729)	49% (2%)	15% (0%)	ND	9% (0%)	ND	3%
Mok et al., 2009 [110]						
Essai de phase III (n = 609)	66% (3%)	24% (0%)	19% (<1%)	17% (<1%)	13,5% (<1%)	11%
Mitsudomi et al., 2010 [111]						
Essai de phase III (n = 87)	85% (2%)	54% (0%)	ND	22% (0%)	32% (1%)	9%
Morère et al., 2010 [112]						
Essai de phase III (n = 43)	39% (2%)	ND	ND	ND	ND	0%

f) Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre les inhibiteurs de l'EGFR dans notre population d'étude

Notre étude révèle que l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent parmi les inhibiteurs de l'EGFR étudiés (hors lapatinib et géfitinib) est le **rash acnéiforme** avec une incidence comprise entre **81,5 et 100%**. Les **formes sévères (grades ≥ 3)** sont relativement plus fréquentes avec le **panitumumab**.

La **xérose cutanée** est le **2nd effet secondaire cutané** le plus répandu, observé chez **au moins un tiers** des patients, toutes molécules confondues. Elle est accompagnée de **prurit** dans **17,5 – 33%** des cas.

Les autres effets indésirables cutanés, considérés par certains auteurs comme des complications ou des séquelles, sont présents avec des incidences variables et dépendent de plusieurs facteurs (phototype, protocoles de chimiothérapies, sévérité et évolution dans le temps du rash acnéiforme, etc.). Néanmoins, les **télangiectasies** semblent significativement présentes avec le **panitumumab** qu'avec les deux autres molécules.

L'incidence de la **mucite** liée aux inhibiteurs de l'EGFR de la classe des anticorps monoclonaux (cétuximab et panitumumab) est difficile à estimer car ils sont utilisés le plus souvent en schéma combiné avec des molécules chimiothérapeutiques variées, elles-mêmes pourvoyeuses de mucites. Néanmoins, nous avons constaté que nos résultats étaient conformes à ceux relevés dans les différentes études cliniques y compris en schéma combiné, excepté pour le **cétuximab** avec lequel l'**incidence de la mucite est supérieure à celle de la littérature**. Les protocoles chimiothérapeutiques pourraient expliquer en partie ce résultat. La **mucite** semble significativement présente avec le **panitumumab**, même si les **formes sévères** sont significativement associées au **cétuximab**.

Grâce à un dépistage systématique aidé par un formulaire structuré, nous avons démontré que les **complications orales hors mucite/stomatite (xérostomie, dysgueusie, dysphagie et épistaxis)**, communément absentes des résultats des études cliniques à cause du système de notification, sont largement présentes lorsqu'elles sont recherchées.

Notre étude démontre également que l'**atteinte unguéale** due aux inhibiteurs de l'EGFR constitue l'une des principales toxicités dermatologiques, et notamment la **paronychie** qui est significativement présente avec le **panitumumab**. Nous avons pu établir une description

précise des caractéristiques de l'atteinte unguéale contrairement à la littérature où elle est désignée par une terminologie imprécise et confuse.

Enfin, nous avons mis en avant la fréquence significative des **anomalies pilaires** durant le traitement par inhibiteurs de l'EGFR et notamment l'**hypertrichose** et la **trichomégalie** qui semblent significativement présentes avec le **panitumumab**, alors que **l'alopécie** est plus significativement présente avec le **cétuximab**. Quelle que soit la molécule, les anomalies pilaires sont souvent associées entre elles chez la majorité des patients.

Pour le délai de survenue, nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les effets secondaires communs aux inhibiteurs de l'EGFR, excepté pour **l'alopécie**, qui semble apparaître plus précocement avec le **cétuximab**.

VIII. 4. 1. 2. Les thérapies antiangiogéniques

Les inhibiteurs multikinases du VEGFR sélectionnés dans notre étude (sunitinib et sorafénib) sont réputés provoquer de nombreuses toxicités dermatologiques en comparaison avec les inhibiteurs du VEGF représentés dans notre étude par le bévacizumab.

a) Bévacizumab

Dans la littérature, les effets indésirables dermatologiques du bévacizumab sont réputés être rares (saignements muqueux, stomatite, retard de cicatrisation et dermatite exfoliante essentiellement) [116].

Dans notre étude, **66%** des patients sous bévacizumab ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. L'effet indésirable **le plus fréquent** était représenté par l'**épistaxis**. **Aucun** effet secondaire de **grade ≥ 3** n'a été enregistré. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Rash acnéiforme

Si les éruptions cutanées acnéiformes induites par les inhibiteurs de l'EGFR sont fréquentes, survenant chez plus de 80 % des patients, elles n'ont été qu'exceptionnellement rapportées avec les anti-VEGF. [116]

Dans notre étude, le **rash acnéiforme** a été observé chez **7,2% (7/97)** des patients (**grade 3 : 0%**). Le **délai moyen de survenue** du rash était de **35 jours (15 à 75 jours)**. Il est survenu chez 4 patients traités pour un CCRm, chez 2 patients traités pour un CBNPC et chez un patient traité pour un glioblastome. Cette éruption était cliniquement très proche des rashes acnéiformes dus aux inhibiteurs de l'EGFR, se présentant sous la forme d'une éruption papulo-pustuleuse du visage et plus rarement du tronc.

Les observations de rash acnéiforme au bévacicumab sont limitées. Néanmoins elles décrivent des éruptions très similaires à celles survenant sous inhibiteurs de l'EGFR. La majorité des éruptions sont apparues chez des patients traités pour un CCRm [116-118]. D'autres cas ont été rapportés au cours du traitement d'un glioblastome [119] et après injection intra-vitréenne de bévacicumab [120]. Les délais de survenue varient de 6 jours [120] à 2 semaines [116] pour les études qui en faisaient mention.

Récemment, il a été montré que le VEGF était un facteur de croissance des cellules folliculaires et des kératinocytes comme des cellules endothéliales et il est donc possible que l'éruption acnéiforme provoquée par le bévacicumab puisse emprunter les mêmes voies physiopathologiques que celle due aux inhibiteurs de l'EGFR. [116]

Des études prospectives sur de larges groupes sont nécessaires pour mieux évaluer l'incidence et comprendre le mécanisme d'apparition du rash acnéiforme avec le bévacicumab.

Autres signes cutanés

Un **prurit** isolé a été rapporté par **6,2% (6/97)** des patients, d'intensité légère à modérée. Des **rashes cutanés** sont apparus chez **4 patients**. Il s'agissait de **rash maculo-papuleux** dans 3 cas et d'**un rash non spécifique** dans un cas. Ils ont tous régressé rapidement sous traitement symptomatique.

Il semble que ces effets indésirables soient rares avec le bévacicumab. En effet, sur 9 études cliniques analysées [121-129], une seule étude mentionne le **rash cutané** parmi les effets indésirables du bévacicumab avec une incidence variable selon la posologie (**34%** avec 10 mg/kg (n=32) à **46%** (grade 3 : 1%) avec 5mg/kg (n=35) [124]. Quant au prurit, il ne figure pas dans la liste des toxicités évaluées par ces études, même s'il est cité par d'autres auteurs comme un effet secondaire commun du bévacicumab [47].

❖ Toxicités muqueuses :

Mucite

Dans notre étude, nous avons observé une **mucite** chez **28% (27/97)** des patients (**grade 3 : 0%**) avec un **délai de survenue** moyen de **53 jours (7 à 195 jours)**. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **18 cas**, d'un **érythème diffus** de la cavité buccale dans **8 cas** et d'une **chéilite érosive** dans **un cas**.

Peu d'études décrivent cet effet indésirable au cours du traitement par le bévacicumab. **Kabbinavar et al.** [124] rapportent une incidence **entre 19 et 23%** selon la posologie employée chez leurs patients qui ont reçu l'association bévacicumab + LV5FU au cours d'une étude randomisée de phase II.

Les résultats que nous affichons incluent des protocoles chimiothérapeutiques nombreux et variables avec un nombre réduit de patients par protocole qui rend difficile une comparaison avec la littérature.

Epistaxis

31% (30/97) des patients ont présenté **au moins un épisode d'épistaxis**, le plus souvent **de petite abondance et transitoire** avec un **délai moyen de survenue** de **38 jours (7 à 150 jours)**. Elle est significativement associée à une population relativement jeune. ($p = 0.023$)

Dans la majorité des essais avec le bévacicumab, les hémorragies muco-cutanées ont été observées chez **20 à 40 %** des patients, le plus souvent sous forme d'une épistaxis légère [130]. **Kabbinavar et al.** [124] ont observé une épistaxis chez **46 à 53%** de leurs patients selon la posologie du bévacicumab employée.

Autres signes muqueux

Nous avons observé **un cas de glossite migratrice bénigne ou langue géographique** chez une patiente de 72 ans traitée pour un CCRm, survenue **3 mois** après le début du traitement par bévacicumab associé à la capécitabine. La glossite était symptomatique (sensation de brûlure au contact des aliments) et a nécessité un traitement par corticothérapie locale (bains de bouche de Solupred®).

En 2012, **gavrilovic et al.** [131] ont été les premiers à décrire dans une **série de 4 cas** des lésions linguales compatibles avec un aspect de **langue géographique** chez des patients

traités par bévacizumab pour un cancer du cerveau dans 3 cas et un cancer du sein dans un cas. Ces lésions étaient caractérisées par des érosions érythémateuses circonscrites et serpiginieuses multifocales sur la face dorsale de la langue, entourées par des bords hyperkératosiques blancs. Une sensibilité accrue aux aliments épicés était fréquemment signalée.

Hubiche et al. [132] ont décrit un aspect similaire chez plusieurs de leurs patients survenant après plusieurs cycles de traitement (6 cycles en moyenne) avec une intensité corrélée aux cycles de bévacizumab. En effet, il existait une alternance entre régression progressive durant les 3 semaines suivant la perfusion et récurrence rapide associée aux nouvelles perfusions. Les auteurs ont également décrit des cas similaires chez des patients traités pour un cancer rénal métastatique avec des inhibiteurs multikinases anti-VEGFR (**sunitinib** et **sorafénib**).

❖ Toxicités des phanères :

Aucune toxicité unguéale ou pilaire n'est rapportée lors des nombreuses études cliniques avec le bévacizumab. Toutefois, nous avons remarqué chez **7 patients** l'apparition d'**hémorragies sous-unguéales en flammèche** au niveau des **doigts**, en moyenne **3,5 mois (21 à 210 jours)** après le début du traitement. Il s'agissait de **2 hommes et 5 femmes** âgés en moyenne de **55 ans**. Parmi ces patients, un était naïf de tout traitement anti-cancéreux, 3 avaient bénéficié d'une chirurgie carcinologique précédant la thérapie ciblée et 3 patients avaient reçu une chimiothérapie de type XELOX (capécitabine + oxaliplatine). Ce constat a été possible grâce à un examen clinique complet systématique des patients durant la période de suivi. En effet, aucun patient n'avait remarqué leur présence.

Les **hémorragies sous-unguéales en flammèche** sont des lignes longitudinales noires ou rouge foncé sous la partie distale des ongles, atteignant un ou plusieurs doigts et plus rarement les orteils. Elles sont asymptomatiques et passent souvent inaperçues. Elles sont très fréquentes avec les thérapies antiangiogéniques exerçant une action sur les récepteurs du VEGF comme le sunitinib et le sorafénib. Certains auteurs les considèrent plus comme un signe « d'imprégnation ». Leur survenue serait en rapport avec l'inhibition du récepteur du VEGF, associée aux microtraumatismes locaux. [19]

Notre recherche bibliographique ne nous a pas permis de trouver des cas similaires associés au bévacizumab. De larges évaluations prospectives sont nécessaires avant de confirmer un lien potentiel.

Néanmoins, si le bévacicumab est effectivement associé à des hémorragies sous-unguéales enflammées, une attention accrue lors de l'examen clinique pourrait permettre une meilleure notification et une caractérisation de cet événement indésirable particulier.

b) Sunitinib

Dans la littérature, les effets indésirables dermatologiques les plus notables du sunitinib incluent la mucite, le rash cutané, l'alopecie, la xérose, la xérostomie et le syndrome mains-pieds (SMP). [133]

Dans notre étude, **92%** des patients sous sunitinib ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. L'effet indésirable le plus fréquent était représenté par la **mucite**. Moins de **2%** des patients ont présenté un effet secondaire de **grade ≥ 3** . Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Syndrome mains-pieds

La toxicité cutanée la plus significative cliniquement et dose-limitante est le syndrome mains-pieds, car il peut être associé à une sensibilité importante affectant les fonctions et la qualité de vie, ce qui conduirait à une modification de la posologie ou une interruption d'un traitement anticancéreux essentiel. [133]

Dans notre étude, le **syndrome mains-pieds** a été observé chez **75% (9/12)** des patients (**grade 3 : 0%**). Le **délai moyen de survenue** du SMP était de **41 jours (10 à 103 jours)**. Il est survenu chez 7 patients traités pour un CRm, 1 patient traité pour un GIST de l'estomac et un patient traité pour une pNET de l'intestin. Cliniquement, il était caractérisé par deux aspects : des lésions *érythémato-squameuses parfois bulleuses* ou un *aspect hyperkératosique +/- fissuraire* avec une prédilection pour les zones de microtraumatismes ou de friction. L'atteinte était bilatérale et symétrique.

Une revue des études cliniques sur le sunitinib dans la littérature a retrouvé une incidence du **syndrome mains-pieds** comprise **entre 9 et 29% (grade 3 : 0 – 10%)** [134-137]. (**Tableau. 68**) Récemment, **Porta et al.** [138] ont rapporté, dans une étude sur le profil de sécurité à long terme du sunitinib chez des patients (n = 807) traités pour un carcinome rénal

métastatique sur une période comprise entre 2 et ≥ 5 ans, une incidence comprise **entre 40 et 52%**.

Dans une étude parue en 2018, **Zhang et al.** [139] ont observé une incidence du SMP comprise **entre 33,3 et 55,6%** selon le schéma thérapeutique utilisé : 4/2 ou 2/1 (4 ou 2 semaines « on » et 2 ou 1 semaine(s) « off »).

L'incidence du SMP chez nos patients est supérieure à celles rapportées dans la littérature, néanmoins quand on remarque l'écart important des résultats entre les études, la différence avec notre étude n'est pas aussi significative.

Coloration jaune du tégument

Une coloration cutanée jaune apparaît les 4 premières semaines de traitement, habituellement sur le visage, et régresse une fois qu'il est interrompu. Cette dyschromie serait en relation directe avec la coloration du médicament (poudre jaune-orangé). [19]

Dans notre étude, nous avons observé une **coloration jaune du visage** chez **41,6% (5/12)** des patients, survenant en moyenne les **4 premières semaines (15 à 45 jours)** de traitement.

Dans la littérature [134-137], elle est décrite dans **16 – 27%** des cas (**Tableau. 68**). **Bang et al.** [140] ont observé une **dyschromie** chez **41%** de leurs patients traités par sunitinib pour un cancer gastrique au cours d'un essai de phase II. Par conséquent, nos résultats sont conformes à ceux de la littérature.

Œdème facial

25% (3/12) des patients de notre étude ont rapporté un **œdème facial**, touchant plus souvent la **région péri orbitaire**. Il survenait en moyenne à partir du **2^{ème} cycle** de sunitinib, c.-à-d. vers le **2^{ème} mois (21 à 90 jours)**, durant les phases « on » du traitement (4 semaines), et régressait rapidement en quelques jours sans intervention médicale. Il était plus souvent rapporté par les patients que constaté lors de l'examen à cause de son caractère fugace.

Un œdème facial, en particulier des paupières, peut survenir chez **24 %** des patients traités par le sunitinib. Il peut être causé par une augmentation de la perméabilité vasculaire et une rétention hydrique liée à l'inhibition du PDGFR, l'une des multiples cibles du sunitinib. [12]

Rash génital

Dans notre étude, nous avons observé un **rash génital** chez **25% (3/12)** des patients, sous forme d'un **érythème desquamatif, prurigineux** touchant de façon localisée la peau scrotale. Il était survenu en moyenne à **67 jours (15 à 141 jours)** de traitement. Il faut souligner que l'atteinte a été observée exclusivement chez des patients de **sexe masculin**, les femmes n'ayant rapporté aucune plainte et ont refusé l'examen génital systématique.

Le **rash génital** a été initialement rapporté par **Billemont et al.** [141] chez **cinq patients (12,5%)** traités par sunitinib pour un CRm lors d'un essai clinique prospectif, sous la forme d'un érythème douloureux du scrotum, débordant dans les plis inguinaux. Les lésions étaient apparues en moyenne après **66 jours** de traitement (**17 à 115 jours**) et se sont atténuées progressivement au fil des cycles. Nos résultats sont tout à fait conformes à la description princeps.

Une atteinte similaire a été décrite au niveau de la vulve par **Iacovelli et al.** [142] chez une femme de 68 ans traitée par sunitinib pour un CRm. Elle était survenue lors de la 2^{ème} semaine du second cycle de traitement (approximativement au 2^{ème} mois).

Xérose cutanée

La xérose cutanée est fréquente au cours du traitement par sunitinib, signalée dans **20 à 30%** des cas [143]. Nous l'avons constaté chez **16,7% (2/12)** de nos patients. Elle était d'intensité légère ou modérée, survenant après un **délai moyen** de **45 jours (21 à 70 jours)**. Elle était significativement présente parmi la population la plus jeune du groupe ($p = 0.002$). Dans notre revue de la littérature, son incidence est comprise **entre 16 et 21%**. (**Tableau. 68**)

Dépigmentation vitiligoïde du visage

Nous avons observé chez une patiente de 18 ans, traitée par sunitinib pour un CRm, une **dépigmentation vitiligoïde** au niveau du **visage**, sous forme de **macules hypochromes** à surface lisse non squameuse, asymptomatiques, siégeant au niveau du **front** constatées lors du 2^{ème} cycle de traitement. Elle n'avait pas d'antécédent personnel ou familial de vitiligo. La patiente n'a pas souhaité recevoir de traitement pour ces lésions. Leur évolution est restée stable durant toute la période de traitement.

Un cas similaire a été décrit par **Al Enazi et al.** [144] en 2009 chez un homme de 32 ans traité par sunitinib pour un CRm. Il avait développé de multiples macules dépigmentées bien

limitées au niveau de la région péri buccale, des joues et du nez durant les **2 premières semaines** de traitement. Les lésions avaient régressé sous corticothérapie locale. De même, **un vitiligo induit par le sunitinib** a été rapporté par **Poffet et al.** [145] chez une jeune fille de 16 ans traitée par sunitinib pour un CRm. Elle avait développé, **2 semaines** après le début du traitement, des macules achromiques sur le visage, la région sous mammaire, vulvo-périnéale et sur les cicatrices de laparotomie compatibles avec un vitiligo.

❖ Toxicités muqueuses :

Mucite

La **mucite** était l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent dans le groupe sunitinib, signalée par **83% (10/12)** des patients (**grade 3 : 10%**). Elle survenait en moyenne après **30 jours (7 à 90 jours)** de traitement. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **4 cas**, d'un **érythème diffus** de la muqueuse buccale dans **3 cas**, d'une **dysesthésie orale** dans **2 cas** et d'une **chéilite érosive** dans **un cas**.

Dans notre revue de la littérature (**Tableau. 68**), l'incidence de la mucite est comprise **entre 15 et 30%**.

Lee et al. [18], dans une étude rétrospective menée chez 119 patients recevant le sunitinib pour un CRm ou un GIST, ont observé une **stomatite** chez **36%** des patients. Elle apparaissait en général **entre la 1^{ère} et la 15^{ème} semaine**, les symptômes ayant débuté **avant la 4^{ème} semaine** chez **81%** des patients. **Boers-doetset al.** [20] l'ont estimée à **38%**.

Dans une méta-analyse comparant le risque d'atteinte orale et gastro-intestinale chez les patients recevant des thérapies ciblées, **Elting et al.** [68] estiment le risque relatif de développer une mucite à **7,7** avec le sunitinib.

Il est évident que nos résultats sont largement supérieurs à ceux de la littérature. Nous n'avons pas d'explication pour justifier cet écart. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire de nombreux patients recevant le sunitinib pourrait expliquer en partie ce taux élevé.

Autres signes muqueux

Une **xérostomie** et une **dysgueusie** ont été rapportées chacune par **67% (8/12)** des patients après un délai moyen de **31 jours (7 à 60 jours)** et **40 jours (10 à 129 jours)** respectivement.

Leurs incidences dans notre revue de la littérature sont comprises **entre 6 et 12%** pour la **xérostomie** et **entre 18 et 46%** pour la **dysgueusie** (Tableau. 68). Ferrari et al. [146] ont rapporté une incidence de **63%** pour la **dysgueusie** avec le sunitinib dans le traitement du CRm.

Cet écart de résultats entre la littérature et notre étude peut être dû au caractère subjectif des symptômes oraux et à l'absence de preuves cliniques objectives pour établir le diagnostic.

Enfin, nous avons observé une **coloration jaune de la muqueuse buccale** chez **un tiers (4/12)** des patients. Elle était mieux appréciée au niveau du palais et de la muqueuse jugale. Son délai d'apparition était de **1 à 3 mois** environ. Elle a été rapportée par Sibaud et al. [147] et relève du même mécanisme que pour la coloration cutanée.

❖ Toxicités des phanères :

Hémorragies sous-unguéales en flammèche

Nous avons relevé **25% (3/12)** de cas d'**hémorragies sous-unguéales en flammèche**, touchant **un ou plusieurs ongles** et siégeant principalement aux **doigts**. Elles ont été constatées **entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois** chez des patients plus jeunes que la moyenne du groupe (42 ans $\neq$ 56 ans) ($p = 0.005$)

Des **hémorragies sous-unguéales** surviennent chez **25%** des patients traités par sunitinib [148]. Elles surviennent précocement **au cours des 2 premiers mois** de traitement et disparaissent le plus souvent, lors de la repousse de l'ongle, malgré la poursuite du traitement [21].

Le mécanisme d'action de ces molécules sur les récepteurs VEGF en est probablement l'explication. En bloquant le VEGFR, il est possible que les capillaires cutanés deviennent plus fragiles et plus sensibles aux microtraumatismes et se réparent moins bien. [21]

Dépigmentation pilaire

Il s'agit sans doute de l'atteinte dermatologique la plus caractéristique du sunitinib, donnant classiquement un aspect zébré particulier à la chevelure et correspondant à l'alternance entre zones normalement pigmentées et dépigmentées au sein de chaque cheveu. Cette dépigmentation peut apparaître aussi bien au niveau des cheveux que poils du corps, des cils

ou des sourcils. Elle est réversible à l'arrêt du traitement et peut être le témoin d'une « bonne compliance » au traitement. [47]

Dans notre étude, nous avons constaté une **dépigmentation des poils** chez **25 % (3/12)** des patients, sous forme d'un **blanchiment des cheveux**, mais aussi des **sourcils** et des **cils** et même de la **moustache**. Elle a été constatée chez nos patients à partir du **3^{ème} mois** en moyenne, même si dans la littérature elle survient précocement **après 5 à 6 semaines** [21]. Cet écart dans la durée de survenue peut être lié au calendrier des consultations de suivi, les patients étant vus toutes les 6 semaines à la fin de chaque cycle. Dans notre revue de la littérature, l'incidence de cet effet secondaire est estimée **entre 7 et 20%** (**Tableau. 68**)

La dépigmentation correspond à une inhibition temporaire des mécanismes de pigmentation des cheveux et des poils pendant les quatre semaines de traitement du cycle, avec repigmentation pendant les deux semaines de repos. L'inhibition temporaire par le sunitinib de la mélanogenèse, *via* la voie c-KIT, pourrait expliquer cette particularité dermatologique. [149]

Alopécie

L'alopécie apparaît chez 6 à 12% des patients sous sunitinib [18,136]. Dans notre groupe, **un seul cas d'alopécie** a été observé après **6 semaines** de sunitinib chez une patiente de 18 ans traitée pour un CRm.

Tableau. 68 Comparaison de l'incidence des effets indésirables du sunitinib entre notre étude et la littérature.

Référence	Demetri et al., 2006 (n = 202) [134]	Motzer et al., 2007 (n = 375) [135]	Motzer et al., 2009 (n = 375) [136]	Motzer et al., 2012 (n = 289) [137]	Notre étude, 2019 (n = 12)
Type d'étude	ECR	Essai de phase III	Essai de phase III	Essai de phase II	Prospective
Cancer	GIST	CRm	CRm	CRm	CRm/GIST/pNET
Effets indésirables	Tous grades (grade ≥ 3), %				
Syndrome mains-pieds	9 (4)	20	29 (9)	28 (10)	75 (0)
Coloration jaune	25	16	27 (<1)	/	67
Œdème facial	/	/	/	/	25 (0)
Xérose cutanée	/	16	21 (<1)	/	17 (0)
Rash genital	/	/	/	/	25 (0)
Dépigmentation vitiligoïdes de la face	/	/	/	/	1
Mucite	15 (1)	25 (1)	30 (1)	27 (2)	83 (8)
Xérostomie	6	11	12	/	67 (0)
Dysgueusie	18	/	46	36	67
Coloration jaune de la muqueuse buccale	/	/	/	/	33
Hémorragies s/unguéales	/	/	/	/	25
Alopécie	/	/	12	/	8
Dépigmentation pilaire	7	14	20	/	25
Rash	12 (1)	19 (2)	24 (<2)	28 (1)	/
Epistaxis	7	12 (1)	18 (1)	/	/
Glossodynne	6	/	10	/	/

c) Sorafénib

Les toxicités dermatologiques liées au sorafénib sont fréquentes. Dans une étude prospective rapportée par **Lee et al.** [18], elles sont estimées à **74%**. Le sorafénib partage des toxicités communes avec le sunitinib, comme le syndrome mains-pieds, la mucite, l'alopécie et la

xérose cutanée. Il possède des effets indésirables dermatologiques qui lui sont spécifiques tels que l'érythème facial, les naevi éruptifs et les anomalies de la kératinisation. [47]

Dans notre étude, **100%** des patients sous sorafénib ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. L'effet indésirable **le plus fréquent** était représenté par la **dysgueusie**. **Treize pourcent** des patients ont présenté un effet secondaire de **grade 3**. Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Syndrome mains-pieds

Le syndrome mains-pieds est le second effet secondaire le plus fréquent associé au sorafénib après la diarrhée. [150]

Dans notre étude, le **syndrome mains-pieds** a été observé chez **50% (3/6)** des patients (**grade 3 : 0%**). Le **délai moyen de survenue** du SMP était de **42 jours (7 à 60 jours)**. Il est survenu chez des patients traités pour des cancers aussi variés qu'un carcinome hépatocellulaire (CHC), un carcinome adénoïde kystique du palais (CAKp) et un carcinome thyroïdien. Il était caractérisé par des lésions hyperkératosiques bien limitées parfois fissuraires prédominant aux zones de pression ou d'appui. L'atteinte était volontiers bilatérale et s'accompagnait parfois d'une impotence fonctionnelle.

Bien qu'il soit parfois difficile à distinguer du syndrome mains-pieds classique, appelé également érythème acral ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, qui est associé aux chimiothérapies comme la capécitabine, le SMP lié au sorafénib est typiquement moins sévère et plus localisé. Il survient habituellement les **2 à 4 premières semaines** de traitement et se présente plus souvent sous un aspect hyperkératosique. Certains patients présentent des plaques kératodermiques limitées aux zones de pression. [151]

Notre revue de la littérature a retrouvé une incidence du **syndrome mains-pieds** comprise **entre 10 et 62% (grade 3 : 3 – 13%)** [152-156]. (**Tableau. 69**) Nous constatons que nos résultats sont conformes aux études cliniques hormis pour le délai de survenue qui est un peu long chez nos patients.

Récemment, **Wang et al.** [157] ont suggéré que le SMP associé au sorafénib était un indicateur positif de bonne réponse au traitement dans le carcinome hépatocellulaire.

Tableau. 69 Comparaison des incidences et délais de survenue du syndrome mains-pieds sous sorafénib entre les différentes études cliniques et notre étude.

Référence	Type d'étude	Cancer	Taille de l'échantillon	Incidence du SMP (Grade $\geq$ 3), %	Délai de survenue
Ratain et al., 2006 [152]	Essai de phase II	CRm	202	62 (13)	ND
D'Adamo et al., 2007 [153]	Essai de phase II	Sarcome des tissus mous	118	10 (3)	ND
Akaza et al., 2007 [154]	Essai de phase II	CRm	129	55 (9,2)	ND
Cheng et al., 2009 [155]	Essai de phase III	CHC	150	45 (11)	ND
Llovet et al., 2008 [156]	Essai de phase III	CHC	297	21 (8)	ND
Notre étude, 2019	Prospective	CHC, CT & CAKp	06	50 (0)	42 jours (7-60j)

CRm : cancer du rein métastatique ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; CT : carcinome thyroïdien ; CAKp : carcinome adénoïde kystique du palais ; ND : non disponible

Rashs érythémateux

Dans notre étude, nous avons observé un **rash érythémateux** chez **33,3% (2/6)** des patients, survenant les **2 premières semaines (7 à 15 jours)** de traitement. Dans un cas, il s'agissait d'un **rash maculo-papuleux** touchant le visage, le cou et les membres supérieurs chez une femme de 39 ans traitée pour un CAKp qui a nécessité un traitement antihistaminiques et une corticothérapie orale de courte durée. Dans l'autre cas, le rash a été rapporté par un patient qui avait consulté aux urgences à proximité de chez lui et avait reçu le même traitement que la première patiente. Le rash était significativement associé à une population plus jeune ($p = 0.038$).

Le **rash cutané** associé au sorafénib est souvent rapporté dans les études cliniques avec une incidence qui varie **entre 16 et 66%** selon les auteurs [152, 154-156]. Toutefois, il n'y a pas de description sémiologique qui accompagne les résultats de ces études. Ces rashs surviennent habituellement les **premières semaines** de traitement sous forme d'**éruptions maculo-papuleuses mineures**, mais peuvent parfois être plus sévères et diffuses [11].

Xérose cutanée

Dans notre étude, **une patiente (17%)** a rapporté une **xérose cutanée** d'intensité modérée après **2 mois** de traitement. Elle siégeait au niveau des **membres** et avait régressé après l'application d'émollients.

Comme avec les inhibiteurs de l'EGFR, les auteurs rapportent une xérose cutanée avec le sorafénib dans **10 à 20%** des cas après plusieurs semaines de traitement. Elle semble cependant beaucoup plus facilement contrôlée par les émollients et moins prurigineuse et inconfortable. [151]

Erythème facial

Nous avons constaté l'apparition d'un **érythème facial** parmi **33,3% (2/6)** de nos patients. Il s'agissait de **deux patientes** qui avaient présenté un **érythème non squameux, touchant le visage mais épargnant la région péri orbitaire**. Il était survenu **1 à 3 semaines** après le début du traitement.

Selon la littérature, **63%** des patients sous sorafénib présentent un **érythème du visage**, parfois associé à un érythème du cuir chevelu, dès **la première ou seconde semaine** de traitement. Il s'atténue souvent spontanément après plusieurs semaines. Il est décrit comme un érythème parfois squameux mimant une dermite séborrhéique mais respectant les zones périorbitaires. [21]

Nævi éruptifs

Dans le groupe de patients traité par sorafénib, nous avons observé **deux cas (33,3%)** de **nævi éruptifs**, survenant après **30 et 150 jours** respectivement. Il s'agissait de plusieurs *macules pigmentées lentigineuses* apparues en quelques semaines sur le tronc chez l'un et sur le cou chez l'autre.

Plusieurs cas de lésions mélanocytaires éruptives ont été rapportées chez les patients traités par sorafénib. [158-159]. Il s'agit en général de lésions de quelques millimètres, de type lentigo, qui peuvent siéger sur le visage, le tronc ou les membres incluant les régions palmo-plantaires. Histologiquement, elles se présentent comme des nævi jonctionnels. [11].

L'apparition de nævus sous sorafénib pourrait être la conséquence du blocage de la fonction kinase des protéines RAF activées, ce blocage levant en particulier le signal antiprolifératif lié à la mutation *V600E*, qui est exprimée dans plus de 80 % des nævus. [159]

Hyperkératose des mamelons

Nous avons observé chez une patiente de 64 ans, traitée pour un carcinome thyroïdien, des **lésions squamo-croûteuses** au niveau des **2 mamelons**, apparues au **3^{ème} mois** de traitement

par sorafénib. Ces lésions se rapprochent d'un cas rapporté par **Frigerio et al.** [160] en 2009 qui concernait une femme de 74 ans traitée pour un CHC. Elle avait présenté une **hyperkératose bilatérale des 2 mamelons après 4 mois** de traitement par le sorafénib. Les lésions avaient complètement régressé après l'interruption du sorafénib suite à une progression tumorale. Les auteurs avaient suggéré que le frottement des vêtements était un possible facteur déclenchant.

❖ Toxicités muqueuses :

Mucite

Une **mucite** a été observée chez **67% (4/6)** des patients (**Grade 3 : 50%**). Elle était survenue en moyenne après **18 jours (7 à 30 jours)** de traitement. Il s'agissait de **lésions aphtoïdes** dans **2 cas** et d'un **érythème diffus** de la muqueuse buccale dans **2 cas**.

La mucite a été rapportée chez **26 à 35%** des patients traités par sorafénib [18,152]. Elle survient habituellement durant les **premières semaines** de traitement. Dans l'étude de **Lee et al.** [18] elle était observée **entre la 1^{ère} et la 8^{ème} semaine**, mais débutait **avant la 4^{ème} semaine chez 90%** des patients.

Nos résultats sont deux fois supérieurs à ceux de la littérature, mais le nombre réduit de notre groupe ne permet pas une comparaison objective.

Autres signes muqueux

Une **xérostomie** et une **dysgueusie** ont été rapportées respectivement par **50% (3/6)** et **83% (5/6)** des patients après un délai moyen de **17 jours (15 à 21 jours)** et **61 jours (7 à 150 jours)** respectivement.

Dans une revue de la littérature, **Watters et al.** [161] rapportent des incidences comprises **entre 5,2 et 23%** pour la **xérostomie** et **entre 22 et 39%** pour la **dysgueusie**. Comme avec le sunitinib, cet écart de résultats entre la littérature et notre étude peut être dû au caractère subjectif des symptômes oraux et à l'absence de preuves cliniques objectives pour établir le diagnostic. Il peut aussi être dû à l'incidence élevée de la mucite dans le groupe d'étude. Encore une fois, le nombre réduit de notre groupe ne permet pas une comparaison objective.

❖ Toxicités des phanères :

Hémorragies sous-unguéales en flammèche

Nous avons relevé **un seul cas d'hémorragies sous-unguéales en flammèche**, touchant **plusieurs doigts** chez une patiente de 64 ans. Elles ont été constatées au **2^{ème} mois** de traitement. Elles relèvent, comme pour le sunitinib, de l'effet anti-angiogénique du sorafénib. Elles étaient asymptomatiques et n'ont nécessité aucun traitement.

De multiples **hémorragies sous-unguéales** peuvent être observées au niveau de plusieurs doigts des patients recevant le sorafénib. Dans une étude prospective incluant 43 patients, **Autier et al.** [22] ont rapporté leur apparition chez **70%** des patients.

Alopécie

Dans notre étude, nous avons constaté une **alopécie** chez **50 % (3/6)** des patients, en moyenne vers **67 jours (51 à 90 jours)** de traitement.

Dans la littérature, l'alopécie est rapportée dans **26 à 44%** des cas [18,143]. Selon **Autier et al.** [22] elle était survenue **entre la 3^{ème} et la 15^{ème} semaine** de traitement. De même, une repousse spontanée a été constatée chez certains patients malgré la poursuite du traitement.

Dysesthésies du scalp

Parmi les patients du groupe, **deux (33%)** se sont plaints de **dysesthésies du scalp**, respectivement **1 et 2 semaines** après avoir débuté le sorafénib. Ces symptômes ont ensuite régressé au fil du traitement. Ces troubles étaient significativement associés au sexe féminin ($p = 0.014$).

Près de **la moitié** des patients sous sorafénib, se plaignent de prurit, de sensations de brûlures ou de douleurs du cuir chevelu **1 à 3 semaines** après l'introduction du sorafénib [22]. Cette gêne disparaît spontanément après trois à quatre semaines de traitement [21].

Texture anormale des cheveux

Dans notre étude, **deux patients (33%)** ont rapporté un **changement dans la texture de leurs cheveux après 2 et 3 mois** de traitement respectivement.

La quasi-totalité des patients sous sorafénib observent une **modification de la texture de leurs cheveux**, qui deviennent **frisés, secs, crépus**. Cette modification de texture peut survenir d'emblée ou faire suite à une alopecie temporaire et incomplète [21].

d) Comparaison des effets indésirables dermatologiques communs aux anti-VEGFR

Notre étude révèle que parmi les effets indésirables dermatologiques communs aux inhibiteurs du VEGFR étudiés (sunitinib et sorafénib), la **mucite** est l'effet secondaire **le plus fréquent** avec une incidence respective de **83 et 67%** sous sunitinib et sorafénib. Il n'y avait pas de différence significative dans les formes sévères (grades ≥ 3) entre ces deux molécules.

Le **syndrome mains-pieds** et les **complications orales hors mucite (xérostomie et dysgueusie)** étaient les autres effets indésirables les plus observés dans notre population d'étude. L'incidence particulièrement élevée des symptômes oraux hors mucite était, à notre avis, largement soutenu par le fait qu'elles étaient systématiquement recherchés à l'interrogatoire lors de chacune des consultations de suivi. Toutefois, le caractère subjectif de ces symptômes doit faire relativiser ces résultats.

La **xérose cutanée** était présente selon les mêmes proportions (17%) avec les deux molécules.

Les **hémorragies sous-unguéales** confirment leur caractère relativement fréquent (25 et 17% sous sunitinib et sorafénib respectivement) et aussi le fait qu'il s'agit d'un effet indésirable commun aux deux molécules.

Enfin, **l'alopecie** semble significativement présente sous sorafénib ($p = 0.045$) dans notre population d'étude.

VIII. 4. 1. 3. Les inhibiteurs de Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR

Les toxicités dermatologiques de l'imatinib sont fréquentes mais rarement sévères, avec une prévalence allant de **7 à 88,9%** des patients, selon les différentes séries. Leur survenue et leur sévérité sont dose-dépendants. [23]

Dans notre étude, **60%** des patients sous imatinib ont présenté **au moins un effet indésirable dermatologique durant leur suivi**. L'effet indésirable **le plus fréquent** était représenté par l'**œdème péri orbitaire**. **Aucun** des patients n'a présenté un effet secondaire de **grade ≥ 3** .

Nous discutons les effets indésirables et leurs caractéristiques tout en comparant les résultats aux données de la littérature.

❖ Toxicités cutanées :

Œdème péri orbitaire

Dans notre étude, **60% (3/5)** des patients ont rapporté **au moins un épisode d'œdème facial**, prédominant au niveau de la **région péri orbitaire** et d'**horaire matinal**, s'estompant progressivement durant la journée. Il apparaissait **entre 3 et 6 semaines** après le début du traitement et les récurrences n'étaient pas rares.

Deux études prospectives [24-25] ont rapporté un œdème superficiel avec l'imatinib chez **48% à 65%** des patients. Il apparaissait en moyenne au bout de **6 semaines (0,5 – 20 semaines)** après l'initiation du traitement, et était accompagné parfois d'une prise de poids [24]. Il a été suggéré que l'œdème superficiel induit par l'imatinib serait secondaire à une augmentation de la pression du liquide interstitiel dermique en raison de l'inhibition du PDGFR, lequel régule l'homéostasie du liquide interstitiel en modulant la tension entre les cellules et les structures matricielles extracellulaires [162].

Rash cutané

Une patiente (20%) a présenté un **rash lichénoïde**. Il prédominait sur les **membres supérieurs** et était fait d'**éléments micro-papuleux de couleur chair et prurigineux** qui sont apparus **3 semaines** après le début de l'imatinib. Les lésions avaient régressé en une semaine sous corticothérapie locale et antihistaminiques.

La majorité des rashes cutanés liés à l'imatinib se manifestent par des lésions érythémateuses maculo-papuleuses des avant-bras, du tronc et moins fréquemment du visage. Elles sont le plus souvent d'intensité légère et facilement contrôlées par un traitement symptomatique [23]. **Valeyrie et al.** [24] ont rapporté des éruptions similaires chez **66,7%** de leurs patients, **2 mois** en moyenne après l'initiation du traitement. Les **éruptions lichénoïdes** sont plus rares, et peuvent être de localisation cutanée, muqueuse ou mixte, avec des délais de survenue allant de **1 à 6 mois** nécessitant parfois un traitement systémique (corticothérapie orale, acitrétine) [163].

Eruption mélanocytaire nævique

Une patiente de 41 ans traitée depuis **12 mois** par imatinib (400 mg/j) pour un GIST du duodénum, a présenté de multiples **nævi** brun-noir uniformes (une vingtaine) sur les 2 avant-bras et le dos des mains, survenus en quelques semaines. La patiente n'a pas pu bénéficier d'un examen dermoscopique. Elle ne prenait aucun autre médicament en dehors de l'imatinib. L'hypothèse d'une **éruption mélanocytaire nævique (EMN)** induite par l'imatinib a été évoquée.

Cette entité, décrite pour la première fois par Hutchinson en 1869, est caractérisée par le développement aigu de multiples naevi mélanocytaires sur une zone cutanée non affectée, associés à un facteur déclenchant sous-jacent (maladies bulleuses, transplantation rénale, SIDA, néoplasies, médicaments). Son mécanisme reste inconnu. L'EMN associée aux médicaments a été définie par **Perry et al.** [164] comme le développement durant les 6 premiers mois suivant l'introduction d'un nouveau médicament d'éléments næviques : > 5 éléments (région palmo-plantaire à n'importe quel âge) et/ou > 10 éléments (en dehors de la puberté et de la grossesse) et/ou > 20 éléments (durant la puberté et la grossesse). La survenue d'EMN avec d'autres ITK, en particulier les inhibiteurs de RAF (vémurafénib et dabrafénib) est bien documentée. Quelques observations ont été rapportées avec d'autres ITK comme le sorafénib et le régorafénib. L'émergence de ces lésions pourrait être liée à une activation paradoxale de la voie MAP kinase dans les mélanocytes exprimant le type sauvage de BRAF. [164]

Récemment un cas d'**EMN induit par le ponatinib**, ITK de 3^{ème} génération appartenant à la même famille que l'imatinib a été rapporté par **Devred et al.** [165]. Le ponatinib inhiberait, en plus du Bcr-Abl et d'autres kinases (FLT3, RET, KIT, PDGFR et FGFR1), le RAF ce qui pourrait suggérer un mécanisme similaire à celui des inhibiteurs de RAF.

Dans notre cas, l'absence de cas similaire dans la littérature, le mécanisme d'action différent de l'imatinib (le RAF ne fait pas partie de ses cibles) et le délai d'apparition > 6 mois ne suggèrent pas un lien avec l'imatinib. Toutefois, un suivi dermatologique régulier avec une attention particulière pour cette éruption serait utile pour rechercher des cas similaires et un éventuel lien.

❖ Toxicités muqueuses :

Dysgueusie

Dans le groupe imatinib, **une patiente (20%)** a rapporté une **dysgueusie, 1 mois** après avoir débuté l'imatinib. Les troubles du goût sont classiquement décrits avec l'imatinib avec une incidence comprise **entre 12,5 et 39%** selon les auteurs [166-167].

VIII. 4. 2. Données de suivi de la population d'étude et comparaison avec la littérature

Le suivi à long terme des patients sous thérapies ciblées sur une période allant jusqu'à 12 mois a permis d'établir que les effets secondaires dermatologiques surviennent principalement **lors des six premiers mois de traitement (98,8%)** et qu'ils peuvent persister sous forme de lésions permanentes (ex. rash acnéiforme de bas grade) ou évoluer par poussées (ex. lésions aphthoïdes buccales).

VIII. 4. 2. 1. Suivi des patients

La mise en place de consultations dermatologiques régulières à l'attention des patients de notre étude recevant différentes thérapies ciblées durant une période allant jusqu'à 12 mois, a permis de constater que **77%** des patients ont eu besoin d'**au moins une consultation dermatologique durant leur traitement (> 10 consultations/patient en moyenne)** pour prendre en charge divers effets indésirables de sévérité variable.

Parmi eux, **13%** ont dû bénéficier d'une **consultation dermatologique d'urgence**. Un **apport thérapeutique** a été nécessaire chez **68%** des patients, se traduisant par un nombre moyen d'environ **2 prescriptions médicales par patient (0 à 12 par patient)** durant le suivi. Ces résultats témoignent de la fréquence élevée à la fois d'effets indésirables gênants et de la demande accrue de soins exprimée par les patients.

Il existe un écart significatif ($p < 0.001$) dans le nombre de consultations de suivi par patient (**1 à 31**) qui est lié au mode et à la fréquence d'administration des thérapies ciblées. Le nombre de consultations était significativement plus important ($p < 0.001$) avec les anticorps monoclonaux (bévacizumab, cétuximab et panitumumab), dont les cures se répètent tous les 7 à 21 jours, contrairement aux petites molécules ITK (sorafénib, sunitinib, etc.) dont la prise

orale s'accorde avec des contrôles plus éloignés (4 à 6 semaines). L'incidence plus au moins élevée des effets indésirables attribués à certaines thérapies ciblées (> **80%** de **rash acnéiforme** sous **inhibiteurs de l'EGFR** ou $\geq 50\%$ de **syndrome mains-pieds** sous **anti-VEGFR**) intervient également dans le nombre total de consultations pour chaque patient.

VIII. 4. 2. 2. Durée du traitement

La **durée moyenne de traitement** par les thérapies ciblées sélectionnées pour notre étude s'établit à **6 mois en moyenne** avec des écarts allant de **10 jours à 12 mois**. La durée moyenne du traitement dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels le cancer lui-même et son stade évolutif au moment de l'initiation du traitement ; certains cancers ayant un pronostic plus sévère que d'autres. La tolérance et la réponse au traitement sont également des facteurs qui interviennent dans la durée d'exposition au traitement.

Bien entendu, **plus la durée d'exposition au traitement est longue, plus le risque de développer des effets indésirables est grand pour les patients**. Toutefois, il existe une **chronologie d'apparition des toxicités dermatologiques qui diffère selon les molécules**. Ainsi, pour les **inhibiteurs de l'EGFR**, on remarque que les effets secondaires cutanéomuqueux (exp. **rash acnéiforme**, **xérose cutanée** et **mucite**) sont les premiers à apparaître, en moyenne les **2 premiers mois de traitement**, avant l'apparition des effets secondaires touchant les phanères (exp. **paronychies**, **anomalies pilaires**) **à partir du 3^{ème} mois**. Pour les **anti-VEGFR**, c'est surtout le **syndrome mains-pieds**, la **xérostomie** et la **dysgueusie** qui apparaissent les **2 premiers mois**, avant la survenue des **troubles des phanères** juste après.

VIII. 4. 2. 3. Modifications du traitement

Dans notre étude, une **modification du traitement (réduction de posologie ou arrêt temporaire) en rapport avec une toxicité thérapeutique** était nécessaire chez **69%** des patients. Cette toxicité thérapeutique pouvait être liée soit à la sévérité d'un effet indésirable donné ou au cumul de plusieurs effets indésirables dermatologique(s) et/ou extra-dermatologique(s).

a) Réduction de posologie :

Dans notre étude, une **réduction de la posologie** était nécessaire chez **7,2%** des patients et a concerné **plus souvent les petites molécules ITK** (lapatinib, sorafénib et sunitinib) que les anticorps monoclonaux (cétuximab et bévacicumab) [$p = 0.002$].

Cette observation est confirmée par la littérature qui montre que les modifications de posologie sont plus fréquentes avec les petites molécules ITK qu'avec les anticorps monoclonaux (11-49%, 5-31%, 18-23%, 11% de cas avec le sunitinib, le sorafénib, l'erlotinib et le lapatinib [associé à la capécitabine] respectivement vs. 0-3% avec le cetuximab) [22,57,75,80,84,87,106,134,139,155].

Parmi notre population d'étude, **la part de responsabilité des effets indésirables dermatologiques** dans la réduction de la posologie était estimée à **2%** voire **4%** quand ils étaient associés à des toxicités non dermatologiques. Elle était plus importante avec certaines molécules, notamment le lapatinib, le sorafénib et le sunitinib. D'autres molécules n'ont entraîné aucune modification de dose, tels que l'erlotinib, le géfitinib, l'imatinib et le panitumumab.

Les **effets secondaires dermatologiques** le plus souvent en cause étaient : le **syndrome mains-pieds**, la **paronychie**, la **mucite** et le **rash acnéiforme**. Dans une étude prospective chez 39 patients, **Autier et al.** [22] ont rapporté **5%** de cas de réduction de dose avec le **sorafénib** tous liés à un **syndrome mains-pieds** de **grade 3**. Dans un essai de phase II avec le **panitumumab** en monothérapie, **Hecht et al.** [95] ont rapporté une réduction de dose sous panitumumab chez **2,7%** de leurs patients ($n=148$) à cause de **rash acnéiforme** et de **prurit** de **grade 3**.

b) Arrêt temporaire :

Dans notre étude, un **arrêt temporaire ou un report de cure** (d'au moins une fois) est intervenu chez **68,6%** des patients et a concerné **toutes les molécules** à des proportions variables. Il n'y avait pas de différence significative entre les petites molécules ITK et les anticorps monoclonaux. ($p = 0.168$)

Dans la littérature, l'interruption temporaire des thérapies ciblées n'est pas toujours clairement précisée à cause du terme employé dans les publications anglophones (« discontinuation ») qui ne permet pas de définir le caractère temporaire ou définitif de

l'interruption. Par conséquent, cette confusion rend difficile une comparaison précise avec la littérature. Toutefois, contrairement à nos résultats, il semble apparaître un taux plus élevé d'arrêt temporaire avec les petites molécules ITK qu'avec les anticorps monoclonaux (2-48%, 28%, et 15% pour l'erlotinib, le sunitinib et le lapatinib [associé à la capécitabine] respectivement vs. 5% avec le panitumumab) [80,84,87,95,106,134].

La part de responsabilité des effets indésirables dermatologiques dans l'arrêt temporaire du traitement était estimée à **7,7%** voire **18,3%** quand ils étaient associés à des toxicités non dermatologiques. Elle était plus importante avec certaines molécules, notamment le lapatinib, le sorafénib et l'erlotinib. Aucune toxicité dermatologique n'était responsable d'un arrêt temporaire avec le géfitinib.

Les **mêmes effets indésirables dermatologiques** responsables d'une réduction de dose étaient en cause dans l'arrêt temporaire du traitement. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'effets secondaires de grade 3 avec par ordre décroissant : le **rash acnéiforme** (59%), la **paronychie** (57%), la **mucite** (44%) et le **syndrome mains-pieds** (28%). Nous n'avons pas pu faire de comparaison avec la littérature à cause du flou qui entoure la définition du terme anglais désignant l'arrêt temporaire (« discontinuation »). Dans une méta analyse de **Balagula et al.** [168], le **rash acnéiforme** était responsable de 76% des cas d'arrêts temporaires du traitement par les inhibiteurs de l'EGFR.

VIII. 4. 2. 4. Interruption du suivi dermatologique

L'interruption du suivi dermatologique survient soit après l'arrêt prématuré de la thérapie ciblée soit à la fin de la période de l'étude.

Seuls **21%** des patients de la population d'étude **ont pris leurs traitements respectifs jusqu'à la fin de la période de suivi de 12 mois**, tandis que **79% ont dû l'interrompre plus tôt**. La progression tumorale était la principale cause de l'arrêt prématuré du traitement, car elle nécessitait un changement du protocole thérapeutique. Le décès était la 2^{ème} cause d'interruption de suivi.

Environ 12% des arrêts définitifs de traitement étaient dus à une toxicité médicamenteuse. Cette toxicité thérapeutique ayant conduit à l'interruption du traitement était plus souvent rencontrée avec les anti-VEGFR (33% et 17% pour le sorafénib et le sunitinib

respectivement) et de façon moindre avec les inhibiteurs de l'EGFR (15% et 10% avec l'erlotinib et le cétuximab respectivement).

Les données de la littérature sont similaires avec des taux variables en fonction des molécules. Ainsi, pour les inhibiteurs de l'EGFR, l'arrêt du traitement était rapporté dans 25%, 18%, 17%, 11% et 2% des cas avec le panitumumab, l'erlotinib, le géfitinib, le cétuximab et le lapatinib respectivement [102,84,114,75,106]. Pour les anti-VEGFR, le taux d'arrêt définitif du traitement lié à une toxicité des molécules était de 19-24% et 19,5% pour le sunitinib et le sorafénib respectivement [139,155]. Pour le bévacizumab, il était de 26% [127] vs. 12,4% dans notre étude.

La part de responsabilité des effets indésirables dermatologiques dans l'arrêt définitif du traitement était estimée à **1,4%** voire **4,3%** quand ils étaient associés à des toxicités non dermatologiques. **Les principaux effets indésirables** étaient : le **rash acnéiforme** (57%), le **syndrome mains-pieds** (28%), la **mucite** (28%). Les effets indésirables étaient associés entre eux, à l'exception d'un cas isolé de rash acnéiforme de grade 4 du au panitumumab.

Dans l'étude de **Hecht et al.** [95], **2,7%** (4/148) des patients ont dû arrêter définitivement leur traitement par le panitumumab à cause d'une **infection unguéale** ou d'un **rash acnéiforme**. Selon **Boone et al.** [169], les praticiens oncologues américains ont révélé que 32% des cas d'interruption définitive de traitement par les inhibiteurs de l'EGFR étaient dus au **rash acnéiforme**.

VIII. 4. 3. Propositions pour une optimisation de la prise en charge des effets indésirables dermatologiques

Après avoir établi l'état des lieux des toxicités dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses et passé en revue les différents effets indésirables et leur retentissement sur la prise en charge de la maladie cancéreuse, il apparaît évident qu'une réponse adaptée, en collaboration avec nos collègues oncologues, doit être apportée pour atténuer les conséquences de la toxicité dermatologique induite par les traitements anticancéreux en général, et les thérapies ciblées en particulier.

Depuis quelques années, nous observons une demande croissante d'avis dermatologiques par nos collègues oncologues. Dans notre étude, 77% des patients inclus, ont eu besoin au moins une fois d'un avis dermatologique. Cette demande d'avis spécialisée est souvent présentée comme urgente par le service d'oncologie, car les effets secondaires dermatologiques peuvent être invalidants, altérer de manière significative la qualité de vie et obliger à suspendre le traitement anticancéreux.

Une consultation dermatologique spécialisée ponctuelle doit donc être mise en place dans les centres hospitalo-universitaires possédant un service d'oncologie et dans les centres anti-cancer qui sont en train d'être installés progressivement à travers le territoire national.

Néanmoins, certaines pathologies ne peuvent pas toujours être vues en consultations programmées du fait des délais de ces dernières. Pour ces situations, l'accès à une consultation spécialisée dans des délais brefs reste indispensable. Cette activité non programmée assurée par le service de dermatologie nécessiterait la mobilisation de moyens humains et matériels importants.

Il est tout de même utile de préciser que, durant notre étude, nous avons rencontré essentiellement des effets indésirables dermatologiques « attendus » et non graves induits par les thérapies ciblées. Les véritables urgences dermatologiques, comme par exemple les réactions d'hypersensibilité développées sous thérapies ciblées ou même sous chimiothérapies ne sont quasiment jamais adressées à la consultation de dermatologie d'urgence et sont pris en charge dans le service d'oncologie par les médecins traitants.

Il faut donc bien distinguer la véritable urgence dermatologique et la demande urgente d'un avis dermatologique émanant d'un collègue oncologue, qui peut l'aider à prendre une décision

sur une éventuelle modification du traitement plus souvent qu'une interruption définitive. Or, pour répondre aux nombreuses demandes de nos collègues, il faudrait la présence permanente et quotidienne d'un dermatologue au niveau du service d'oncologie, ce qui n'est pas réalisable.

C'est pourquoi nous émettons des propositions pour, à la fois répondre aux besoins exprimés par nos collègues oncologues et aussi améliorer la qualité de prise en charge des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées dont souffrent les patients cancéreux.

1^{ère} proposition :

Nous pensons que la formation des médecins dermatologues (à commencer par les médecins résidents) est plus que nécessaire pour bien répondre aux demandes d'avis spécialisés. Elle pourrait se concevoir en ajoutant un chapitre dédié à ce thème au programme d'enseignement des résidents et par des cours aux collègues dermatologues hospitaliers. L'objectif de cette formation serait d'apprendre aux dermatologues à mieux reconnaître les différentes toxicités dermatologiques des thérapies ciblées afin de savoir les traiter efficacement.

Cette formation pourrait également bénéficier aux médecins oncologues, qui sont confrontés directement à ces problèmes et vers lesquels les patients se tournent en premier. Ainsi, ils pourraient traiter les pathologies bénignes et récurrentes et faire appel aux dermatologues en cas de pathologie grave ou d'échec thérapeutique.

2^{ème} proposition :

Sur le plan pratique, il faut que les futurs patients candidats à des thérapies ciblées puissent bénéficier d'une consultation de dermatologie avant de débiter leur traitement. Cette consultation aura plusieurs objectifs :

- identifier de possibles dermatoses nécessitant une prise en charge et/ou un suivi dermatologique,
- proposer des traitements préventifs ou des conseils pour mieux se prémunir contre des effets indésirables « attendus » de certaines thérapies ciblées (exp. traitement préventif par cyclines du rash acnéiforme des inhibiteurs de l'EGFR ou soins de pédicurie – podologie et conseils de chaussage pour prévenir le syndrome mains-pieds des inhibiteurs du VEGFR),

- prodiguer des explications sur les possibles effets indésirables qui risquent d'apparaître afin que les patients sachent quand et qui consulter en cas de besoin,
- remettre aux patients un document (exp. carte de consultation avec une mention particulière) qui les rendra identifiables par le personnel médical et paramédical de dermatologie et facilitera leur accès aux soins en cas de besoin et à tout moment.

Le suivi des patients devra être personnalisé, à chaque fois que cela est possible. Ainsi, les informations relatives au patient, à sa maladie et à ses traitements figureront dans un dossier de consultation avec le nom du médecin dermatologue. Ceci facilitera le parcours de suivi du patient et contribuera à assurer une meilleure prise en charge des potentiels effets secondaires.

3^{ème} proposition :

Mettre en place dans les services de dermatologie et d'oncologie des supports scientifiques sous la forme d'affiches ou posters contenant les algorithmes de prise en charge des effets indésirables dermatologiques les plus courants, permettant ainsi aux médecins de disposer de conduites à tenir accessibles et correctes. Bien entendu, ces supports ne dispensent pas les médecins oncologues de demander un avis spécialisé en cas de nécessité.

Ces propositions permettront aux médecins de mieux reconnaître et mieux traiter les événements dermatologiques susceptibles d'apparaître durant le traitement et aux patients cancéreux de bénéficier d'une prise en charge de qualité et ainsi mieux tolérer les effets secondaires et surtout tirer le meilleur profit du traitement anticancéreux.

Elles permettront également d'éviter des déplacements trop fréquents aux patients et de ne pas mobiliser des moyens humains trop excessifs pour prendre en charge la santé dermatologique des patients cancéreux.

VIII. 5. Conclusion

La prise en charge en oncologie a été bouleversée ces dernières années par l'avènement des thérapies ciblées, qu'elles soient sous forme d'anticorps monoclonaux ou de petites molécules inhibitrices de kinase. Ceci a été rendu possible grâce aux nombreux progrès réalisés dans la connaissance des événements biologiques et dans l'identification des différents acteurs moléculaires impliqués dans le cancer. Du fait de leur mécanisme d'action plus spécifique et distinct des chimiothérapies classiques, ces nouvelles molécules induisent des profils de réponse et des effets indésirables nouveaux et originaux.

L'utilisation croissante de ces nouveaux traitements dans la prise en charge du cancer implique que le praticien soit sensibilisé et formé à ces « nouvelles toxicités ». Il doit apprendre les spécificités de chaque classe pharmacologique, comprendre la physiopathologie et surtout savoir prévenir et traiter les différents effets indésirables afin d'optimiser à la fois l'accompagnement des patients et les résultats cliniques.

De par sa diversité cellulaire et fonctionnelle ainsi que son caractère immédiatement visible, la peau est sans doute l'organe le plus concerné par ces effets indésirables.

La toxicité dermatologique induite par les thérapies ciblées anticancéreuses étant à la fois très fréquente, précoce, variée et volontiers spécifique, le dermatologue doit occuper une place privilégiée auprès des patients traités. Il est donc important qu'il soit bien informé de cette toxicité puisqu'un suivi dermatologique régulier des patients apparaît tout à fait nécessaire, du fait d'effets indésirables cutanés potentiellement graves (carcinomes épidermoïdes, mélanomes) ou ayant un impact fonctionnel important (syndrome main-pied, mucite, paronychie).

Nous rapportons la première étude prospective étudiant les effets secondaires dermatologiques chez des patients traités par plusieurs thérapies ciblées de familles différentes et pour des indications toutes aussi variées.

Tout au long de ce travail, nous avons tenté de dresser un portrait aussi précis que possible de la toxicité dermatologique des thérapies ciblées anticancéreuses. Nous avons pu constater que la toxicité dermatologique est essentiellement une toxicité de classe ou de famille thérapeutique. C'est ainsi que la toxicité de la famille des inhibiteurs de l'EGFR est principalement marquée par l'apparition d'un rash acnéiforme, d'une xérose cutanée, de

paronychies et de troubles de la croissance pilaire, tandis que la toxicité de la famille des antiangiogéniques s'accompagne surtout d'un syndrome mains-pieds, d'une mucite et d'autres complications orales, excepté pour le bévacizumab dont la toxicité est rare, marquée essentiellement par une épistaxis. Quant à l'imatinib, il est très bien toléré, malgré la fréquence d'un œdème péri orbitaire.

Nous avons également pu établir que la toxicité dermatologique est rarement responsable d'une interruption du traitement et qu'elle peut être améliorée par une prise en charge adaptée.

La prise en charge dermatologique doit commencer dès le début du traitement. La consultation initiale doit comprendre un examen dermatologique complet, à la recherche notamment de facteurs de risque préexistants. Une éducation thérapeutique du patient devra être associée, incluant des mesures préventives et complétée par des explications orales voire des photos pour inciter les patients à s'auto-dépister et consulter à la moindre alerte. Le patient devra être systématiquement revu par le dermatologue pendant le traitement idéalement de façon mensuelle et théoriquement jusque six mois après l'arrêt. Cette prise en charge dermatologique adaptée permet le plus souvent de maintenir le traitement malgré sa toxicité cutanée.

Le dermatologue doit également avoir un rôle prospectif afin d'encore mieux caractériser ces effets indésirables cutanés — aussi bien leur sémiologie que leur incidence —, car ils ont jusqu'ici principalement été rapportés par des investigateurs non dermatologues lors des phases de développement clinique ou par les oncologues qui prennent en charge ces patients.

La description attentive de ces symptômes doit enfin permettre de mieux individualiser le rôle joué par les différentes voies de signalisation dans les mécanismes régissant l'homéostasie cutanée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E et al. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de dermatologie et de Vénéréologie* (2014)141,354- 363.
- [2] Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathologie Biologie* 60 (2012) 234 – 238.
- [3] Sibaud V, Delord J.-P., Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. *Annales de chirurgie plastique esthétique* (2012) 57, 106—113.
- [4] Balagula Y, Rosen S. T and Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: The study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 624-35.
- [5] Chen A. P, Setser A, Anadka M. J, Garden B. C, Cotliar J, and Lacouture ME. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012 ; 67 : 1025-39.
- [6] Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/Etat des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa, Juillet 2016. (téléchargeable sur e-cancer.fr)
- [7] Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* vol. 18 supplément 1, mai-juin 2011
- [8] Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités pharmaceutiques* n°546 mai 2015
- [9] Cortot A, Soria J.-C. Principe des mécanismes d'action des thérapeutiques moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC Pneumologie* 6-002-L-13 2008
- [10] Dy G. K ; Adjei A. A. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jul-Aug;63(4):249-79.
- [11] Robert C, Sibaud V, Mateus C and Cherpelis B.S. Advances in the Management of Cutaneous Toxicities of Targeted Therapies. *Seminars in Oncology*, Vol 39, No 2, April 2012, pp 227-240.
- [12] Reyes-Habito CM and Roh E. K. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:217.e1-11.
- [13] Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:203-18.
- [14] Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin : an update. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 : 545-70.
- [15] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* (2011) 19:1079–1095.
- [16] Bidoli P, Cortinovis DL, Colombo I, Crippa A, Cicchiello F, Villa F, et al. Isotretinoin plus clindamycin seem highly effective against severe erlotinib-induced skin rash in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1662-3.
- [17] Tan EH, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1658-66.

- [18] Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):1045-51.
- [19] Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1221-1229.
- [20] Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma : a structured literature review. *Oncologist*. 2012;17(1):135-44.
- [21] McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24:396-400.
- [22] Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008 Jul;144(7):886-92.
- [23] Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther*. 2011;24:386-395.
- [24] Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome positive leukemias : a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 : 201-6.
- [25] Arora B, Kumar L, Sharma A, Wadhwa J et al. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 358-9.
- [26] Aleem A. Hypopigmentation of the skin due to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:358-61.
- [27] Li CC, Malik SM, Blaeser BF et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head Neck Pathol* 2012 ;6:290—5.
- [28] Macdonald J. B, Macdonald B, Golitz L. E, LoRusso P, and Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways *J Am Acad Dermatol* 2015;72:221-36.
- [29] Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C et al. Toxicités dermatologiques des inhibiteurs de checkpoint immunologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2018,145(5),313–330.
- [30] Reyes-Habito CM, and Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer_ Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:203.e1-12.
- [31] <https://ctep.cancer.gov/>
- [32] Robert C, Sibaud V. Manifestations cutanées des thérapies ciblées anti-cancéreuses. ©Editions Privat (2011)
- [33] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
- [34] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>
- [35] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tarceva>
- [36] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa>
- [37] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tyverb>

- [38] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
- [39] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent>
- [40] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>
- [41] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec>
- [42] Busam K.J, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D and Halpern A. C. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 1169-1176.
- [43] Motzer R, Amato R, Todd M, et al. Phase II trial of antiepidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Investigational New Drugs* **21** : 99-101, 2003.
- [44] Saltz L. B, Meropol N. J, Loehrer Sr P. J, Needle M. N, Kopit J and Mayer R. J. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22:1201-1208. © 2004
- [45] Cunningham D, Humblet Y et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- [46] Mitchell EP et al. Analysis of K-RAS mutation status and EGFR gene copy number in the EXPLORE study: FOLFOX4 vs. FOLFOX4/cetuximab in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). 2008 ASCO (Abstr 306).
- [47] Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
- [48] Pirker R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373: 1525–31
- [49] Lorenzen S Schuster T, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study. *Annals of Oncology* 20: 1667–73, 2009
- [50] Lynch T. J, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim W. J, Cetuximab and first-line taxane and carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 28:911-17.© 2010
- [51] Roé E, Muret M. P. G, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C and Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments : a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:429-37.
- [52] Osio A, Mateus C, Soria J.-C., Massard C., Malka D., Boige V., Besse B. and Robert C. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *British Journal of Dermatology* 2009 161, pp515–521
- [53] De Noronha E Menezes N. M. B. V et al .Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal cancer patients : a prospective and descriptive study of 19 patients. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (3): 248-51
- [54] Hamoudeh, M et al (2015). Efficacité et tolérance du kétuximab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés ou métastatiques : étude rétrospective de 12 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 142(12), S424.

- [55] Jatoi, A., Green, E.M., Rowland, K.M. Jr., Sargent, D.J. & Alberts, S.R. (2009) Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology*, **77**, 120–123.
- [56] Agero, A.L., Dusza, S.W., Benvenuto-Andrade et al. (2006) Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **55**, 657–670.
- [57] Lenz H.-J, Van Custem E et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 24:4914-4921. © 2006
- [58] Robert F, Blumenschein G, Herbst R. S et al. Phase I-IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:9089-9096. © 2005
- [59] Wierzbiicki R, Jonker D. J, Moore M. J, Berry S. B, Loehrer P. J, Youssoufian H, Rowinsky E. K. A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining. *Invest New Drugs* (2011) 29:167–174
- [60] Mateus C., Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 401–410.
- [61] Hu J. C, Sadeghi P, Pinter-Brown L. C, Yashar S, and Chiu M. W. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26.
- [62] Locati L. D, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, Casieri P, Orsenigo M, Losa M, Bergamini C et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas : A phase II study. *Oral Oncology* 45 (2009) 574–578
- [63] Ramalingam S.S, Ju-Whei Lee et al. Cetuximab for the treatment of advanced bronchioloalveolar carcinoma (BAC): An Eastern Cooperative Oncology Group phase II study (ECOG 1504). *J Clin Oncol* 29:1709-1714. © 2011
- [64] Lacouture, M. E. (Ed.). *Dermatologic principles and practice in oncology: Conditions of skin, hair and nails in cancer patients* (2014) (pp. 184-195). Hoboken, N. J. : John Wiley & Sons, Inc.
- [65] www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/FOLFOX.pdf
- [66] www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/FOLFIRI.pdf
- [67] www.erbitux.com
- [68] Elting L.S, Chang Y.C, Parelkar P, Boers-Doets C.B, Michelet M & al. (2013). Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents : a meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3243–3254.
- [69] Borner M, Koeberle D, Von Moos R et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer : a randomized phase II trial. *Annals of Oncology* 19: 1288–1292, 2008
- [70] Shah N. T, Kris M. G, Pao W, Tyson L. B, Pizzo B. M, Heinemann M.-H, Ben-Porat L, Sachs D. L, Heelan R. T, and Miller V. A. Practical Management of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib. *J Clin Oncol* 23:165-174. © 2005

- [71] Pessino A, Artale S, Sciallero S, Guglielmi A, Fornarini G, Andreotti I. C et al. First-line single-agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 19: 711–716, 2008
- [72] Vermorken J. B, Trigo J, Hitt R, Koralewski P et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and-or metastatic SCCHN who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *J Clin Oncol* 25:2171-2177. © 2007
- [73] Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Jänne P. A, and Bonomi Ph. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:5253-5258. © 2006
- [74] Chan et al. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 22: 1367–1373, 2011
- [75] Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyearich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, and Avril M.-F. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 29:3419-3426. © 2011
- [76] Lacouture M. E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006 Oct;6(10):803-12.
- [77] Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003; 42: 345–346.
- [78] Bouché O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G et al. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1711-2.
- [79] Koksai UI, Pilanci KN, Ordu C et al. Trichomegaly Induced by Cetuximab : Case Series and Review the Literature. *Am J Ther*. 2016 Sep-Oct;23(5):e1226-9.
- [80] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123-32.
- [81] Giaccone G, Gallegos Ruiz M et al. Erlotinib for Frontline Treatment of Advanced Non–Small Cell Lung Cancer : a Phase II Study. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6049-55.
- [82] Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients ≥ 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):760-6.
- [83] Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, Rashid A, Dancey J, Abbruzzese JL. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):1059-67.
- [84] Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Nakagawa K et al.. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1439-45.
- [85] Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, Cutz JC, Sakurada A, Tsao MS, Hoskins PJ, Biagi J, Ghatage P, Mazurka J et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4319-25.
- [86] Akerley W, Boucher KM, Bentz JS, Arbogast K, Walters T. A phase II study of erlotinib as initial treatment for patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Feb;4(2):214-9.

- [87] Uhm JE, Park BB, Ahn MJ, Lee J, Ahn JS, Kim SW, Kim HT, Lee JS, Kang JH et al. Erlotinib Monotherapy for Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer: A Multicenter Trial by the Korean Cancer Study Group. *J Thorac Oncol*. 2009 Sep;4(9):1136-43.
- [88] Lee DH, Kim SW, Suh C, Han YH et al. Phase II study of erlotinib for chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who are ineligible for platinum doublets. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):35-9.
- [89] Wheatley-Price, P., Ding, K., Seymour, L., Clark, G.M. & Shepherd, F.A. (2008) Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 2350–2357.
- [90] Mitra SS, Simcock R. Erlotinib induced skin rash spares skin in previous radiotherapy field. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):e28-9.
- [91] Bossi P, Liberatoscioli C, Bergamini C, et al. Previously irradiated areas spared from skin toxicity induced by cetuximab in six patients: implications for the administration of EGFR inhibitors in previously irradiated patients. 2007; 18: 601–602. *Ann Oncol* 2007; 18: 601–602.
- [92] Lacouture ME, Hwang C, Marymont MH, Patel J. Temporal dependence of the effect of radiation on erlotinib-induced skin rash. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2140; author reply 2141.
- [93] Vergou T, Stratigos AJ, Karapanagiotou EM et al. Facial hypertrichosis and trichomegaly developing in patients treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):e56-8.
- [94] Kudo K, Fujiwara K, Tsushima M, Mizuta M, Matsuo K, Yonei T, Sato T. Toxicity manifesting as cosmetic hair alterations during erlotinib treatment. *Acta Oncol*. 2011 Jan;50(1):146-8.
- [95] Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):980-8.
- [96] Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):92-8.
- [97] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.
- [98] Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Watanabe H, Yang BB, Asahi D. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 May;39(5):321-6.
- [99] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) vs FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated mCRC. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

- [100] Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study: J-STEPP. *Future Oncol.* 2015;11(4):617-27.
- [101] Giusti R. M, Cohen M. H, Keegan P, Pazdur R. FDA Review of a Panitumumab (Vectibix™) Clinical Trial for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2009;14:284–290
- [102] Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L et al.. First-line panitumumab plus irinotecan-5-fluorouracil-leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Jan;138(1):65-72.
- [103] Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients : a phase II trial by the GONO. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2062-7.
- [104] Van Cutsem E, Eng C, Nowara E et al. Randomized Phase Ib-II Trial of Rilotumumab or Ganitumab with Panitumumab versus Panitumumab Alone in Patients with Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2014 Aug 15;20(16):4240-50.
- [105] Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, Tomasello G. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology.* 2018;94(4):191-199.
- [106] Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, Preston AJ, Di Leo A, Gomez HL, Salazar VM, Byrne JA, Koch KM, Blackwell KL. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Apr;114(3):485-93.
- [107] Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with lapatinib : a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015 May;31(5):975-86.
- [108] Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer : results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet.* 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-37.
- [109] Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) : a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008 Nov 22;372(9652):1809-18.
- [110] Mok T. S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- [111] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor: an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121-8.
- [112] Morère JF, Bréchet JM, Westeel V et al. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study). *Lung Cancer.* 2010 Dec;70(3):301-7.

- [113] Yoshida T, Yamada K, Azuma K et al. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer : a retrospective analysis. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):349.
- [114] Pezaro C, Rosenthal MA, Gurney H et al. An open-label, single-arm phase two trial of gefitinib in patients with advanced or metastatic castration-resistant prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2009 Aug;32(4):338-41.
- [115] Pascual JC, Bañuls J, Belinchon I, Blanes M, Massuti B. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol*. 2004 Nov;151(5):1111-2.
- [116] Pernet, C., Frouin, E., Guillot, B., & Dereure, O. (2011). Éruption acnéiforme induite par le bevacizumab (Avastin®). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 138(12), A208.
- [117] Saif MW, Longo WL, Israel G. Correlation between rash and a positive drug response associated with bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Mar;7(2):144-8.
- [118] Gotlib V, Khaled S, Lapko I, Mar N, Saif MW. Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response. *Anticancer Drugs*. 2006 Nov;17(10):1227-9.
- [119] Keenan BP, Abuav R. Acneiform Eruption in a Patient Receiving Bevacizumab for Glioblastoma Multiforme. *Arch Dermatol*. 2010 May;146(5):577.
- [120] Amselem L, Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Montero J, Palomares P, Cervera E. Papulopustular eruption after intravitreal bevacizumab (Avastin). *Acta Ophthalmol*. 2009 Feb;87(1):110-1.
- [121] Fuloria J. Safety profiles of current antiangiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2012;5:133-42.
- [122] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- [123] Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3697-705.
- [124] Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)-leucovorin (LV) with FU-LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
- [125] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
- [126] Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
- [127] Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):362-7.

- [128] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
- [129] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
- [130] Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Aug;6(8):465-77.
- [131] Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, Lacouture ME. Characteristics of Oral Mucosal Events Related to Bevacizumab treatment. *Oncologist*. 2012;17(2):274-8.
- [132] Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain JC, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic Tongue Induced by Angiogenesis Inhibitors. *Oncologist*. 2013;18(4):e16-7.
- [133] Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1955-61.
- [134] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
- [135] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- [136] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- [137] Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1371-7.
- [138] Porta C, Gore ME, Rini BI, Escudier B, Hariharan S, Charles LP, Yang L, DeAnnuntis L, Motzer RJ. Long-term Safety of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):345-51.
- [139] Zhang X, Sun G, Zhao J, Shu K et al. Improved Long-Term Clinical Outcomes And Safety Profile Of Sunitinib Dosing Schedule With 4-2 Switched To 2-1 In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2018 Sep 7;9(18):3303-3310.
- [140] Bang Y, Kang Y, Kang W, Boku N, Chung H, Lanzalone S, Lechuga MJ, Sherman L, Chao R, Sobrero A (2007) Sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results from a phase II study. *J Clin Oncol* 25:4603
- [141] Billemont B, Barete S, Rixe O. Scrotal cutaneous side effects of sunitinib. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):975-6; discussion 976.

- [142] Iacovelli R, Mancini ML, Risi E, Palazzo A, Cortesi E. Genital and inguinal cutaneous toxicity in male and female patients treated with sunitinib. *Int J Dermatol*. 2012 Feb;51(2):221-2.
- [143] Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135, 148—153
- [144] Al Enazi MM, Kadry R, Mitwali H. Skin depigmentation induced by sunitinib treatment of renal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Nov;61(5):905-6.
- [145] Poffet, F., & Laffitte, E. (2011). Vitiligo induit par le sunitinib. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 138(12), A178.
- [146] Ferrari V, Sgotti D, Amoroso V et al. Oral mucositis a side effect in tyrosine-kinase inhibitor therapy (sunitinib): The role of assessment of symptoms in evaluation of toxicity [abstract]. *Eur J Cancer* 2009;2(suppl 7):195.
- [147] Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2013) 140, 266—273.
- [148] Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):25-35.
- [149] Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1525-6.
- [150] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- [151] Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):299-305.
- [152] Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT et al. Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2505-12.
- [153] D'Adamo D. R , Keohan M , Schuetze S et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients (pts) with non-GIST sarcomas (CTEP study #7060). . *J Clin Oncol*. 2007 ; 25(18S): 10001.
- [154] Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sorafenib in Japanese Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Oct;37(10):755-62.
- [155] Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34.
- [156] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
- [157] Wang P, Tan G, Zhu M, Li W, Zhai B, Sun X. Hand-foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma : a systemic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;12(1):1-8.

- [158] Kong HH, Sibaud V, Chanco Turner ML, Fojo T, Hornyak TJ, Chevreau C. Sorafenib-Induced Eruptive Melanocytic Lesions. *Arch Dermatol.* 2008 Jun;144(6):820-2.
- [159] Bennani-Lahlou M, Mateus C, Escudier B, Massard C, Soria J.-C., Spatz A, Robert C. Nævus éruptifs sous sorafénib. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135, 672—674.
- [160] Frigerio M, Santi V, Di Micoli A, Trevisani F. Hyperkeratosis of nipple skin during sorafenib treatment. *Dig Liver Dis.* 2009 Aug;41(8):611.
- [161] Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies : A narrative literature review. *Oral Oncol.* 2011 Jun;47(6):441-8.
- [162] Heuchel R, Berg A, Tallquist M, Ahlén K et al. Platelet-derived growth factor β receptor regulates interstitial fluid homeostasis through phosphatidylinositol-3' kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999 Sep 28;96(20):11410-5.
- [163] Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid Drug Eruption with Palmoplantar Hyperkeratosis due to Imatinib Mesylate : A Case Report and a Review of the Literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73-6.
- [164] Perry BM, Nguyen A, Desmond BL, Blattner CM, Thomas RS, Young RJ. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):1045-1052.
- [165] Devred I, Arnault JP, Adas A, Rea D, Lombart F, Sevestre H, Trudel S, Lok C, Chaby G. Eruptive melanocytic nevi associated with ponatinib. *JAAD Case Rep.* 2018 Nov 12;4(10):1052-1054.
- [166] Morishima Y, Ogura M, Nishimura M et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate for Patients in the First Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia : Results of a Japanese Phase II Clinical Study. *Int J Hematol.* 2004 Oct;80(3):261-6.
- [167] Matei D, Emerson RE, Schilder J et al. Imatinib mesylate in combination with docetaxel for the treatment of patients with advanced, platinum-resistant ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis : a Hoosier Oncology Group Trial. *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):723-32.
- [168] Balagula Y, Wu S, Su X, Lacouture ME. The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2366-74.
- [169] Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007;72(3-4):152-9.



ANNEXES

ANNEXE. I Evènements indésirables du groupe « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » selon la classification CTCAE v.5

Terme CTCAE v5.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopécie <i>Trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale chez un individu donné, à un âge et une localisation corporelle donnés.</i>	Chute de cheveux <50% de la normale pour cet individu qui n'est pas évidente de loin mais seulement sur une inspection minutieuse; un style de cheveux différent peut être nécessaire pour couvrir la perte de cheveux, mais il ne nécessite pas de perruque ou de prothèse capillaire pour le camouflage	Chute de cheveux ≥50% normale pour cette personne qui est aisément évidente pour les autres; une perruque ou une prothèse capillaire est nécessaire si le patient désire camoufler complètement la perte de cheveux; associé à un impact psychosocial	-	-	-
Odeur corporelle <i>Trouble caractérisé par une odeur corporelle anormale résultant de la croissance de bactéries sur le corps.</i>	Odeur légère ; Intervention non indiquée du médecin ; soins personnels	Odeur prononcée ; Impact psychosocial ; patient recherche une intervention médicale	-	-	-
Dermatite bulleuse <i>Trouble caractérisé par une inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles remplies de liquide.</i>	Asymptomatique ; bulles couvrant < 10% BSA	Bulles couvrant 10-30% BSA ; bulles douloureuses ; limitation des AVQ instrumentales	Bulles couvrant >30% BSA ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	Bulles couvrant >30% BSA ; associées à des troubles hydro-électrolytiques ; USI ou Unité des brûlés indiquée	Décès
Sécheresse cutanée <i>Trouble caractérisé par une peau squameuse et terne; les pores sont généralement fins, la texture est une texture mince comme du papier.</i>	Couvrant < 10% BSA et non associée à un érythème ou un prurit	Couvrant 10-30% BSA et associée à un érythème ou un prurit ; limitation des AVQ instrumentales	Couvrant > 30% BSA et associée à un érythème ou un prurit ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Eczéma <i>Trouble caractérisé par une peau qui devient prurigineuse, rouge, enflammée, craquante,</i>	Asymptomatique ou symptômes légers ; intervention médicale supplémentaire non indiquée	Modéré ; intervention topique ou orale indiquée ; intervention médicale supplémentaire indiquée	Sévère ou médicalement significatif mais ne menace pas immédiatement le pronostic vital, intervention IV indiquée	-	-

<i>épaisse, squameuse et / ou forme des bulles.</i>					
Erythème polymorphe <i>Trouble caractérisé par des lésions en cibles (un anneau rose-rouge autour d'un centre pâle).</i>	Lésions cibles couvrant < 10% BSA et non associées à une sensibilité cutanée	Lésions cibles couvrant 10-30% BSA et associées à une sensibilité cutanée	Lésions cibles couvrant > 30% BSA et associées à des érosions orales ou génitales	Lésions cibles couvrant > 30% BSA ; associé à des troubles hydro-électrolytiques ; USI ou Unité des brûlés indiquée	Décès
Erythrodermie <i>Trouble caractérisé par un érythème inflammatoire généralisé et une exfoliation. Le processus inflammatoire concerne > 90% de la surface corporelle.</i>	-	Erythème couvrant >90% BSA sans symptômes associés ; limitation des AVQ instrumentales	Erythème couvrant >90% BSA avec symptômes associés (ex. prurit ou sensibilité) ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	Erythème couvrant >90% BSA avec troubles hydro-électrolytiques ; USI ou Unité des brûlés indiquée	Décès
Lipoatrophie <i>Trouble caractérisé par l'amaigrissement du tissu adipeux.</i>	Couvrant < 10% BSA et asymptomatique	Couvrant 10-30% BSA et associée à un érythème et une sensibilité ; limitation des AVQ instrumentales	Couvrant > 30% BSA ; associée à un érythème et une sensibilité ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Changements de couleur des cheveux <i>Trouble caractérisé par un changement de couleur des cheveux ou une perte de pigmentation normale.</i>	Présent	-	-	-	-
Texture anormale des cheveux <i>Trouble caractérisé par un changement de la sensation des cheveux.</i>	Présent	-	-	-	-

Hirsutisme <i>Trouble caractérisé par la présence d'une croissance excessive des poils chez les femmes dans des sites anatomiques où leur croissance est considérée comme une caractéristique masculine secondaire et sous contrôle androgène (barbe, moustache, poitrine, abdomen).</i>	Chez les femmes, augmentation de la longueur, l'épaisseur ou la densité des cheveux dans une distribution masculine que la patiente est capable de camoufler par le rasage périodique, le blanchiment, ou l'ablation des cheveux	Chez les femmes, augmentation de la longueur, l'épaisseur ou la densité des cheveux dans une distribution masculine qui nécessite un rasage quotidien ou des moyens d'épilation conséquents pour camoufler; associé à un impact psychosocial	-	-	-
Hyperhidrose <i>Trouble caractérisé par une transpiration excessive.</i>	Limitée à un site (paumes, plantes, ou aisselles) ; intervention par des moyens personnels	Atteinte > 1 site ; recherche intervention médicale ; associée à un impact psycho-social	Généralisée impliquant des sites autres que les paumes, plantes, ou aisselles ; associée à un déséquilibre électrolytique/hémodynamique	-	-
Hyperkératose <i>Trouble caractérisé par un épaississement de la couche externe de la peau.</i>	Présent	-	Limitation des AVQ liées aux soins personnels	-	-
Hypertrichose <i>Trouble caractérisé par une densité ou une longueur des poils au-delà des limites acceptables de la normale dans une région donnée du corps, pour un âge ou une race donnés.</i>	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur ou de la densité des cheveux que le patient est capable de camoufler par un rasage périodique ou l'élimination des poils ou n'est pas assez gêné par leur croissance pour utiliser n'importe quelle forme d'épilation	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur ou de la densité des cheveux au moins sur les zones exposées habituelles du corps [visage (non limité à la barbe / moustache) plus / moins bras] qui nécessite un rasage fréquent ou l'utilisation de moyens destructifs pour camoufler; associé à un impact psychosocial	-	-	-

Hypohidrose <i>Trouble caractérisé par une transpiration réduite</i>	-	Symptomatique ; limitation des AVQ instrumentales	Augmentation de la température corporelle ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	Coup de chaleur	Décès
Lipohypertrophie <i>Trouble caractérisé par une hypertrophie du tissu adipeux sous-cutané au site d'injections multiples d'insuline par voie sous-cutanée.</i>	Asymptomatique et couvrant < 10% BSA	Couvrant 10-30% BSA et associée à une sensibilité ; limitation des AVQ instrumentales	Couvrant > 30% BSA et associée à une sensibilité et indication des stupéfiants ou AINS ; lipohypertrophie ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Modifications unguéales <i>Trouble caractérisé par un changement dans les ongles.</i>	Présent	-	-	-	-
Décoloration unguéale <i>Trouble caractérisé par un changement de couleur de la tablette unguéale.</i>	Asymptomatique ; observations cliniques seulement ; pas d'intervention indiquée	-	-	-	-
Perte de l'ongle <i>Trouble caractérisé par la perte de tout ou partie de l'ongle.</i>	Séparation asymptomatique de la tablette du lit unguéal ou perte de l'ongle	Séparation symptomatique de la tablette du lit unguéal ou perte de l'ongle ; limitation des AVQ instrumentales	-	-	-
Striation unguéale <i>Trouble caractérisé par des striations verticales ou horizontales sur les ongles.</i>	Asymptomatique ; observations cliniques seulement ; pas d'intervention indiquée	-	-	-	-
Douleur cutanée <i>Trouble caractérisé par une sensation d'inconfort marqué dans la peau.</i>	Douleur légère	Douleur modérée ; limitation des VQ instrumentales	Douleur sévère ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire <i>Trouble caractérisé par des rougeurs, une gêne marquée, un gonflement et des fourmillements aux paumes des mains ou plantes des pieds. (syn. syndrome main-pied).</i>	Anomalies cutanées minimales ou dermatite (ex. érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Anomalies cutanées (ex. desquamation, bulles, saignement, œdème, ou hyperkératose) avec douleur ; limitation des AVQ instrumentales	Sévères anomalies cutanées (ex. desquamation, bulles, saignement, œdème, ou hyperkératose) avec douleur ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Photosensibilité <i>Trouble caractérisé par une augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière.</i>	Erythème non douloureux et érythème couvrant < 10% BSA	Erythème sensible couvrant 10-30% BSA	Erythème couvrant > 30% BSA et érythème avec décollement bulleux ; photosensibilité ; corticothérapie orale indiquée ; contrôle de la douleur indiqué (ex. stupéfiants, AINS)	Conséquences menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée	Décès
Prurit <i>Trouble caractérisé par une sensation de démangeaison intense.</i>	Léger ou localisé ; intervention topique indiquée	Intense ou étendu ; intermittent ; modifications cutanées liées au grattage (ex. œdème, papules, excoriations, lichénification, suintement, croûtes) ; intervention orale indiquée ; limitation des AVQ instrumentales	Intense ou étendu ; constant ; limitation des AVQ basiques (soins personnels) ou insomnie ; corticothérapie orale ou traitement immunosuppresseur indiqué(e)	-	-
Purpura <i>Trouble caractérisé par des zones hémorragiques de la peau et des muqueuses. Les nouvelles lésions apparaissent rougeâtres. Les lésions plus anciennes ont généralement une couleur pourpre plus foncée et finissent par prendre une couleur jaune brunâtre.</i>	Zone combinée de lésions couvrant < 10% BSA	Zone combinée de lésions couvrant 10-30% BSA ; saignement avec traumatisme	Zone combinée de lésions couvrant > 30% BSA ; saignement spontané	-	-

Rash acnéiforme <i>Trouble caractérisé par une éruption de papules et de pustules, apparaissant généralement au niveau du visage, du cuir chevelu, de la poitrine et du dos.</i>	Papules et/ou pustules couvrant < 10% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; associés à un impact psycho-social ; limitation des AVQ instrumentales	Papules et/ou pustules couvrant >30% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; limitation des AVQ de soins personnels ; associés à une surinfection locale et indication d'une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant n'importe quelle surface BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; associés à une surinfection étendue avec indication d'une antibiothérapie IV ; conséquences menaçant le pronostic vital	Décès
Rash maculo-papuleux <i>Trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et de papules (élevées). appelé aussi rash morbiliforme. Il touche souvent le tronc supérieur, s'étendant de façon centripète et associé à un prurit.</i>	Macules/papules couvrant < 10% BSA avec ou sans symptômes (ex. prurit, brûlure, fermeté)	Macules/papules couvrant 10 – 30 % BSA avec ou sans symptômes (ex. prurit, brûlure, fermeté) ; limitation des AVQ instrumentales	Macules/papules couvrant > 30% BSA avec ou sans symptômes associés ; Limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Douleur du cuir chevelu <i>Trouble caractérisé par une sensation d'inconfort marqué de la peau couvrant le haut et l'arrière de la tête.</i>	Douleur légère	Douleur modérée ; limitation des AVQ instrumentales	Douleur sévère ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Atrophie cutanée <i>Trouble caractérisé par la dégénérescence et l'amaigrissement de l'épiderme et du derme.</i>	Couvrant < 10% BSA ; associée à des télangiectasies ou des modifications de la couleur de la peau	Couvrant 10-30% BSA ; associée à des stries ou une perte des structures annexielles	Couvrant > 30% BSA ; associée à une ulcération	-	-
Hyperpigmentation cutanée <i>Trouble caractérisé par un assombrissement de la peau dû à un dépôt excessif de mélanine.</i>	Hyperpigmentation couvrant < 10% BSA ; pas d'impact psycho-social	Hyperpigmentation couvrant > 10% BSA ; associée à un impact psycho-social	-	-	-

Hypopigmentation cutanée <i>Trouble caractérisé par une perte de pigment cutané (par exemple, le vitiligo).</i>	Hypopigmentation ou dépigmentation couvrant < 10% BSA ; pas d'impact psycho-social	Hypopigmentation ou dépigmentation couvrant > 10% BSA ; associée à un impact psycho-social	-	-	-
Induration cutanée <i>Trouble caractérisé par une zone de dureté dans la peau.</i>	Induration légère, capable de déplacer la peau parallèlement au plan (glissement) et perpendiculairement (pincement)	Induration modérée, capable de faire glisser la peau, incapable de pincer la peau; limitation des AVQ instrumentales	Induration sévère, incapable de faire glisser ou de pincer la peau ; limitation des mouvements articulaires ou de l'ouverture des orifices (exp. Bouche, anus) ; limitation des AVQ de soins personnels	Généralisée ; associée à des signes ou symptômes de difficultés respiratoires ou d'alimentation	Décès
Ulcération cutanée <i>Trouble caractérisé par une lésion cutanée érosive et circonscrite</i>	Zone combinée d'ulcères <1 cm; érythème fixe de la peau non altérée avec chaleur associée ou œdème	Zone combinée d'ulcères 1-2 cm; perte d'épaisseur partielle de peau impliquant la peau ou la graisse sous-cutanée	Zone combinée d'ulcères > 2 cm; perte cutanée de toute l'épaisseur entraînant des lésions ou une nécrose du tissu sous-cutané pouvant s'étendre jusqu'au fascia	Toute taille d'ulcère avec une destruction étendue, une nécrose tissulaire ou des dommages aux muscles, aux os ou aux structures de soutien avec ou sans perte de peau totale	Décès
Syndrome de Stevens-Johnson <i>Trouble caractérisé par moins de 10% de décollement de la peau. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité touchant la peau et les muqueuses.</i>	-	-	Décollement cutané couvrant <10% de BSA avec des signes associés (ex. érythème, purpura, décollement épidermique et décollement muqueux)	Décollement cutané couvrant 10-30% de BSA avec des signes associés (ex. érythème, purpura, décollement épidermique et décollement muqueux)	Décès
Emphysème sous-cutané <i>Trouble caractérisé par de l'air dans le tissu sous-cutané.</i>	Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques seulement ; intervention non indiquée	Modéré ; intervention minimale, locale ou non invasive indiquée	Sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; limitation des AVQ de soins personnels	-	-

Télangiectasie <i>Trouble caractérisé par une dilatation locale de petits vaisseaux entraînant une coloration rouge de la peau ou des muqueuses.</i>	Télangiectasies couvrant < 10% BSA	Télangiectasies couvrant > 10% BSA ; associées à un impact psycho-social	-	-	-
Nécrolyse épidermique toxique <i>Trouble caractérisé par plus de 30% de décollement de la peau. On pense que le syndrome est une réaction d'hypersensibilité touchant la peau et les muqueuses.</i>	-	-	-	Décollement cutané couvrant ≥30% de BSA avec des signes associés (ex. érythème, purpura, décollement épidermique et décollement muqueux)	Décès
Urticaire <i>Trouble caractérisé par une éruption cutanée prurigineuse caractérisée par des papules à centre pâle et à bordure rouge bien délimitée.</i>	Lésions d'urticaire couvrant < 10% BSA ; intervention topique indiquée	Lésions d'urticaire couvrant 10-30% BSA ; intervention orale indiquée	Lésions d'urticaire couvrant > 30% BSA ; intervention IV indiquée	-	-
Autre, à spécifier	Léger – Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques seulement ; intervention non indiquée	Modéré – intervention minime, locale ou non invasive indiquée ; limitation des AVQ instrumentales adaptées à l'âge	Sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; limitation des AVQ de soins personnels	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès

ANNEXE. I (suite) Evènements indésirables dermatologiques listés sous d'autres SOCs selon la classification CTCAE v.5

Terme CTCAEv.5	SOC CTCAEv.5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucite anale <i>Trouble caractérisé par une ulcération ou une inflammation de la muqueuse anale.</i>	Affections gastro-intestinales	Asymptomatique ou symptômes légers ; intervention non indiquée	Symptomatique ; intervention médicale indiquée ; limitation des AVQ instrumentales	Symptômes sévères ; limitation des AVQ de soins personnels	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès
Ecchymose <i>Découverte d'une lésion des tissus mous ou de l'os caractérisée par une fuite de sang dans le tissu environnant.</i>	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Localisée ou dans une zone dépendante	Généralisée	-	-	-
Brûlure <i>Constatation d'une altération de l'intégrité d'un site anatomique liée à une réaction thermique indésirable.</i>	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Symptômes minimes ; intervention non indiquée	Intervention médicale ; débridement minimal indiqué	Débridement modéré à majeur ou reconstruction indiqué(e)	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Radiodermite <i>Découverte d'une réaction inflammatoire cutanée résultant d'une exposition à des Rx ionisants.</i>	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Érythème minime ou desquamation sèche	Érythème modéré à vif; desquamation humide irrégulière, principalement limitée aux plis cutanés et aux membres; œdème modéré	Desquamation humide dans des zones autres que les plis et les membres ; saignement induit par un traumatisme ou une abrasion minime	Conséquences menaçant le pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané du site concerné; greffe de peau indiquée	Décès

Infection des gencives <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant les gencives.</i>	Infections et infestations	Traitement local indiqué (bains de bouche)	Symptômes modérés ; intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou opératoire indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Infection des lèvres <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant les lèvres.</i>	Infections et infestations	Localisée, intervention locale indiquée	Intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou opératoire indiquée	-	-
Infection muqueuse <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant une surface muqueuse.</i>	Infections et infestations	Localisée, intervention locale indiquée	Intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou opératoire indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Mucite orale <i>Trouble caractérisé par une ulcération ou une inflammation de la muqueuse buccale.</i>	Affections gastro-intestinales	Asymptomatique ou symptômes légers ; intervention non indiquée	Douleur modérée, n'interfère pas avec l'apport oral ; régime modifié indiqué	Douleur sévère ; interfère avec l'apport oral	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Infection unguéale <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant l'ongle.</i>	Infections et infestations	Localisée, intervention locale indiquée	Intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou opératoire indiquée	-	-

Rash papulo-pustuleux <i>Cf. Annexe. I</i>	Infections et infestations	Papules et/ou pustules couvrant < 10% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; associés à un impact psycho-social ; limitation des AVQ instrumentales	Papules et/ou pustules couvrant >30% BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; limitation des AVQ basiques (soins personnels) ; associés à une surinfection locale avec indication d'une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant n'importe quelle surface BSA, qui peuvent être ou non associés à des symptômes de prurit ou de sensibilité; associés à une surinfection étendue avec indication d'une antibiothérapie IV ; conséquences menaçant le pronostic vital	Décès
Paronychie <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant les tissus mous autour de l'ongle.</i>	Infections et infestations	Œdème ou érythème péri unguéal ; interruption de la cuticule	Intervention localisée indiquée ; intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral) ; œdème ou érythème péri unguéal avec douleur ; associée à un écoulement ou une séparation de la tablette unguéale ; limitation des AVQ instrumentales	Intervention chirurgicale ou antibiothérapie IV indiquée ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-
Phénomène de rappel (radiation recall reaction) <i>Réaction inflammatoire cutanée aiguë causée par des chimiothérapies ou thérapies ciblées, dans les semaines ou mois après la radiothérapie limitée à la peau déjà irradiée qui disparaît après l'élimination de l'agent chimique.</i>	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Erythème discret ou desquamation sèche	Érythème modéré à vif; desquamation humide irrégulière, principalement limitée aux plis cutanés et aux membres; œdème modéré	Desquamation humide dans des zones autres que les plis et les membres ; saignement induit par un traumatisme ou une abrasion minime	Conséquences menaçant le pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané du site concerné; greffe de peau indiquée	Décès

Rash pustuleux <i>Trouble caractérisé par une lésion cutanée circonscrite et élevée remplie de pus.</i>	Infections et infestations	-	Localisé ; intervention topique indiquée (ex. topique antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou chirurgicale indiquée	-	-
Infection cutanée <i>Trouble caractérisé par un processus infectieux impliquant la peau, tel que la cellulite.</i>	Infections et infestations	Localisée, intervention locale indiquée	Intervention orale indiquée (ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Intervention IV antibiotique, antifongique ou antivirale indiquée ; intervention radiologique ou opératoire indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Complication de la plaie <i>Constat de développement d'un nouveau problème sur le site d'une plaie existante.</i>	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Séparation de l'incision de ≤25% de la plaie, pas plus profonde que le fascia superficiel	Séparation de l'incision de >25% de la plaie ; soins locaux indiqués	Hernie sans signe d'étranglement; rupture / déhiscence fasciale; fermeture primaire de la plaie ou révision par intervention chirurgicale	Hernie avec preuve d'étranglement; lambeau de reconstruction majeur, greffe, résection ou amputation	Décès
Œdème péri orbitaire <i>Trouble caractérisé par un gonflement dû à une accumulation excessive de liquide autour des orbites du visage.</i>	Affections oculaires	Doux ou non creusé	Œdème induré ou creusé; intervention locale indiquée	Œdème associé à des troubles oculaires ; pression intraoculaire élevée, glaucome ou hémorragie rétinienne ; névrite optique ; diurétiques indiqués ; intervention chirurgicale indiquée	-	-
Œdème du visage <i>Trouble caractérisé par un gonflement dû à une accumulation excessive de liquide dans les tissus du visage.</i>	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème facial localisé	Œdème facial localisé modéré ; limitation des AVQ instrumentales	Gonflement sévère ; limitation des AVQ basiques (soins personnels)	-	-

Dysgueusie <i>Trouble caractérisé par une expérience sensorielle anormale avec le goût des aliments ; cela peut être lié à une baisse du sens de l'odorat.</i>	Affections du système nerveux	Altération du goût mais pas de modification du régime alimentaire	Altération du goût avec modification du régime alimentaire (p. ex. suppléments oraux) ; goût nocif ou désagréable ; perte de goût	-	-	-
Epistaxis <i>Trouble caractérisé par des saignements du nez.</i>	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Symptômes légers ; intervention non indiquée	Symptômes modérés ; intervention médicale modérée	Transfusion ; intervention invasive indiquée (p.ex. hémostase du site de saignement)	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès
Dysphagie <i>Trouble caractérisé par une difficulté à avaler.</i>	Affections gastro-intestinales	Symptomatique, capable de manger une alimentation régulière	Alimentation/déglutition altérée et symptomatique	Alimentation/déglutition sévèrement altérée ; alimentation par sonde, NPT ou hospitalisation indiquée(es)	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès
Dysesthésie orale <i>Trouble caractérisé par une sensation de brûlure ou de picotement sur les lèvres, la langue ou la bouche entière.</i>	Affections gastro-intestinales	Léger inconfort ; pas d'interférence avec la prise orale	Douleur modérée ; interférence avec la prise orale	Douleur invalidante; alimentation par sonde ou NPT indiquée	-	-
Xérostomie <i>Trouble caractérisé par un écoulement salivaire réduit dans la cavité buccale.</i>	Affections gastro-intestinales	Symptomatique (p. ex. salive sèche ou épaisse) sans altération alimentaire significative; débit de salive non stimulé > 0,2 ml / min	Symptômes modérés; modifications de la prise par voie orale (p. ex. eau abondante, autres lubrifiants, régime alimentaire limité aux purées et / ou aux aliments mous et humides); salive non stimulée 0,1 à 0,2 ml /mn	Incapacité à se nourrir adéquatement par voie orale ; alimentation par sonde ou NPT* indiquée; salive non stimulée <0,1 ml / min *NPT : Nutrition Parentérale Totale	-	-

ANNEXE. II Imputabilité intrinsèque selon la méthode française

Critères chronologiques	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Évolution après l'arrêt du médicament							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
	R	I	N	R	I	N	
Critères sémiologiques	Sémiologie clinique ou paraclinique						
	Évocatrice du rôle du médicament			Autres éventualités			
Explication non médicamenteuse							
Absente (bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S1
Possible (présente ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1	S1
	P	A	N	P	A	N	
	Sémiologie						
Score d'imputabilité intrinsèque	S1	S2	S3				
Chronologie							
C0	I0	I0	I0				
C1	I1	I1	I2				
C2	I1	I2	I3				
C3	I3	I3	I4				

Réadministration du médicament : R : récurrence de l'événement ; I : incertaine (pas de réintroduction ou réaction non évaluable) ; N : réintroduction sans récurrence

C : chronologie, vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou excluant le rôle du médicament (C0)

Examen complémentaire en faveur du rôle causal du médicament : P : examen complémentaire confirmatif ; A : examen complémentaire non effectué ou non disponible ;

N : examen complémentaire négatif

S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1)

I : imputabilité intrinsèque, très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), exclue (I0)

FICHE D'INCLUSION

(ETUDE DE LA TOXICITE DERMATOLOGIQUE DES TCAC)

Patient N° :

Médecin responsable de l'étude : Dr TABLIT (MAHU) – Service de Dermatologie

1. IDENTIFICATION :

Nom :

Prénom :

Née le : / /

N° dossier (oncologie) :

Médecin traitant :

Unité :

2. MALADIE :

Localisation primitive :

Type :

Localisation secondaire :

Localisation secondaire :

Localisation secondaire :

Localisation secondaire :

3. TRAITEMENTS :

Chirurgie : ☐ Oui ☐ Non

Radiothérapie : ☐ Oui ☐ Non

Chimiothérapie : ☐ Oui ☐ Non

(si oui, compléter le paragraphe ci-dessous)

DCI (Dénomination Commune Internationale)

Date de début

Date d'interruption

➤

...../...../.....

...../...../.....

➤

...../...../.....

...../...../.....

➤

...../...../.....

...../...../.....

➤

...../...../.....

...../...../.....

➤

...../...../.....

...../...../.....

4. THERAPIE CIBLEE PREVUE :

DCI :

Protocole :

Posologie :

Date prévue de début du TrT : / /

CONSULTATION J0

(EXAMEN DERMATOLOGIQUE PRÉ-THÉRAPEUTIQUE)

1. INTERROGATOIRE :

Nom & Prénom :

ANTÉCÉDENTS DERMATOLOGIQUES : ☐ Oui ☐ Non (si oui, compléter ci-dessous)

o Médicaux :

• **Symptômes :** ☐ Oui ☐ Non

o

o

o

o

• **Signes cliniques :** ☐ Oui ☐ Non

➤

➤

➤

➤

• **Dermatoses :** ☐ Oui ☐ Non

➤

➤

➤

➤

o **Familiaux :** ☐ Oui ☐ Non

.....

.....

.....

.....

o Chirurgicaux :

• **Exérèse de lésions cutanées :** ☐ Oui ☐ Non

Nature(s) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

• **Histologie(s) :** ☐ Oui ☐ Non

Résultat(s) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TRAITEMENTS : ☐ Oui ☐ Non (si oui, compléter ci-dessous)

o Dermatologiques :

•

•

•

•

•

•

•

•

o Autres :

•

•

•

•

•

•

•

•

2. EXAMEN CLINIQUE :

➤ SIGNES CUTANÉS :

- [illegible]

➤ **SIGNES FONCTIONNELS :**

-
-
-
-

➤ COMMENTAIRES :

.....

.....

.....

.....

.....

➤ SIGNES MUQUEUX :

- [illegible]

➤ SIGNES PHANÉRIENS :

- [illegible]

FICHE DE SUIVI n° :

➤ Nom & Prénom :

Date d'entretien : / /

➤ Cure N° :

➤ Type de consultation :

☐ Programmée

☐ Urgente : ○ Service de dermatologie ○ Service d'oncologie (lit du patient)

• Thérapie ciblée :

DCI & Spécialité :

Posologie :

Protocole :

.....

-
-
-
-
-
-

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Nom & Prénom :

Cetuximab ERBITUX®

Date :/...../.....

Toxicité cutanée	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5	Délai d'apparition
<i>Eruption acnéiforme</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Sécheresse cutanée</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Prurit</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Rash maculo-papuleux</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Eruption urticarienne => anaphylaxie</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Erythème facial</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Télangiectasies</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Hyperpigmentation</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Photosensibilité</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Erythème polymorphe</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Stevens-Johnson Syndrome</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Nécrolyse épidermique toxique</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
Toxicité muqueuse	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5	Délai d'apparition
<i>Mucite : érythème – aphtes – ulcérations</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Xérostomie</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Dysgueusie</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Dysphagie – Pharyngite</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
Toxicité des phanères	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5	Délai d'apparition
<i>Paronychie</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Granulome pyogénique</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Onycholyse</i>	☐	☐	☐	☐	☐	

<i>Décoloration de l'ongle</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>(sur)infection de l'ongle</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Alopécie</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Hypertrichose</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Hirsutisme (facial)</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Trichomégalie (cils++)</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Anomalies de croissance des cheveux</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
Autres	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5	Délai d'apparition
<i>Eruption acnéiforme unilatérale localisée sur une zone de paralysie faciale</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Inflammation de kératoses actiniques</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Dermatite généralisée exfoliative ou ulcéralive</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Trouble de la pigmentation (Vitiligo)</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Aggravation d'une hidradénite suppurée</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Amélioration d'une radiodermite</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Vasculite</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Erythème nécrolytique migratoire</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
<i>Dermatose acantholytique transitoire</i>	☐	☐	☐	☐	☐	
	☐	☐	☐	☐	☐	

COMMENTAIRES :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

➤ SIGNES CUTANÉS

❖ Visage :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Tronc :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Membres supérieurs :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Membres inférieurs :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Paumes et plantes :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

➤ SIGNES MUQUEUX

❖ Muqueuse buccale :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Muqueuse Linguale :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Muqueuse Jugale :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Muqueuse Labiale :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....

❖ Autres :

Commentaires :

.....
.....
.....
.....

➤ SIGNES PHANÉRIENS

❖ Cuir chevelu :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

❖ Poils :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....

❖ Ongles :

☐ Normal ☐ Anormal

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....

Nom & Prénom :

COMMENTAIRES :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TRAITEMENT(S) MÉDICAUX : ☐ Oui ☐ Non

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ACTES MÉDICO-CHIRURGICAUX/AUTRES : ☐ Oui ☐ Non

.....

.....

.....

.....

.....

RECOMMANDATIONS SUR LA POURSUITE DU TRAITEMENT :

☐ Poursuite du traitement ☐ Modification ☐ Arrêt

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ARRÊT DE LA TCAC ☐

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

RÉSUMÉS

Titre : Etude des effets indésirables dermatologiques chez les patients recevant des thérapies ciblées anticancéreuses

Résumé :

Introduction. – Les thérapies ciblées anticancéreuses sont de plus en plus utilisées en cancérologie. Leurs effets indésirables dermatologiques sont fréquents mais sont souvent décrits de façon imprécise. L'objectif de cette étude était de décrire ces effets indésirables dermatologiques et d'évaluer leurs fréquences parmi les patients cancéreux recevant des thérapies ciblées.

Patients et méthodes. – Pendant 12 mois, 207 patients traités par 9 thérapies ciblées, de 3 familles différentes (inhibiteurs de l'EGFR, antiangiogéniques et imatinib) pour des indications multiples, ont bénéficié d'un suivi dermatologique régulier selon un calendrier préétabli. A chaque fois qu'un effet indésirable dermatologique était constaté, une description clinique précise était réalisée avec une évaluation de sa sévérité et de son délai de survenue.

Résultats. - 77% des patients inclus ont présenté des effets indésirables dermatologiques. Les inhibiteurs de l'EGFR étaient principalement responsables de rash acnéiforme (81 à 100%), de xérose cutanée (30 à 44%), de paronychie (20 à 62%) et d'altérations pilaires (22 à 75%). Les effets indésirables des antiangiogéniques étaient essentiellement marqués par une mucite (67 à 83%), une xérostomie et une dysgueusie (58 et 75% respectivement), un syndrome mains-pieds (50 à 75%) et des hémorragies sous-unguéales (17 à 25%), excepté pour le bévacicumab dont la toxicité était limitée à l'épistaxis (31%). Enfin l'imatinib était bien toléré malgré la fréquence de l'œdème péri orbitaire (60%). Les effets indésirables dermatologiques étaient rarement responsables d'une modification du traitement (réduction de posologie et arrêt temporaire dans 2 et 7% des cas respectivement) ou d'une interruption définitive du traitement ciblé (1,4%).

Conclusion. – Les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses sont fréquents. Leur sévérité est souvent légère à modérée et requiert rarement un ajustement thérapeutique voire une interruption définitive du traitement. Une prise en charge précoce en collaboration avec les oncologues et adaptée à la toxicité et à l'agent causal, couplée à une éducation des patients contribueront à mieux gérer les effets indésirables dermatologiques et à améliorer la qualité de vie des patients.

Mots-clés : bévacicumab ; cétuximab ; effets indésirables dermatologiques ; erlotinib ; géfitinib ; imatinib ; lapatinib ; panitumumab ; sorafénib ; sunitinib ; thérapies ciblées anticancéreuses.

Title : Study of dermatological adverse events in patients receiving targeted anticancer therapies

Summary :

Background. – Targeted anticancer therapies are being increasingly prescribed in oncology. Their dermatological adverse effects are frequent but poorly described. The aim of this study was to describe these dermatological adverse effects and to assess their incidence among cancer patients experiencing them.

Patients and methods. – Over a period of 12 months, 207 patients treated with 9 targeted therapies of 3 different classes (EGFR inhibitors, inhibitors of angiogenesis and imatinib) for several indications, were included. A regular dermatological follow-up according to a pre-established schedule was performed. Whenever a dermatological adverse effect was found, a precise clinical description was carried out with an evaluation of its severity and its time of onset.

Results. – Seventy seven percent of patients treated with targeted anticancer therapies developed dermatological adverse events. Among patients receiving EGFR inhibitors, 81 to 100% experienced acneiform rash, 30 to 44 % had xerosis, 20 to 62% had paronychia and 22 to 75 % presented hair changes. The most common adverse events of angiogenesis inhibitors were mucositis (67 to 83%), followed by xerostomia and dysgeusia (58 and 75 % respectively), hand-foot skin reactions (50 to 75%) and Fingernail subungual splinter hemorrhages (17 to 25%), except for bevacizumab whose toxicity was limited to epistaxis (31%). Imatinib was well tolerated despite the great incidence of periorbital edema (60%). Two percent of dermatological adverse events led to treatment dose reduction, 7% resulted in dose interruption, and 1,4% led to drug discontinuation.

Conclusion. – Dermatological adverse events of targeted anticancer therapies are frequent. The majority of dermatological adverse events are mild to moderate in severity and most of them do not require dose adjustments or drug discontinuation. Early management is recommended, and interventions should be tailored toward the toxicity and the causal agent. Increased education and attention to dermatologic health will help to manage adverse events and improve the quality of life of these patients.

Keywords : bevacizumab ; cetuximab ; dermatological adverse events ; erlotinib ; gefitinib ; imatinib ; lapatinib ; panitumumab ; sorafenib ; sunitinib ; targeted anticancer therapies.

العنوان : دراسة التأثيرات الجانبية الجلدية على المرضى الذين يتلقون علاجات مستهدفة مضادة للسرطان

ملخص :

مقدمة. - تستخدم العلاجات المستهدفة المضادة للسرطان بشكل متزايد في علاج الأورام. التأثيرات الجانبية الجلدية شائعة ولكن غالباً ما يتم وصفها بطريقة غير دقيقة. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف هذه التأثيرات الجانبية الجلدية وتقييم تردداتها بين مرضى السرطان الذين يتلقون علاجات مستهدفة.

المرضى والأساليب. - لمدة 12 شهراً، تم متابعة 207 مرضى تلقوا 9 علاجات مستهدفة، من 3 عائلات مختلفة (EGFR inhibitors ، antiangiogenic agents ، و imatinib) لعلاج العديد من أنواع السرطان. خلال فترة العلاج ، استفادوا من متابعة جلدية منتظمة وفقاً لجدول محدد مسبقاً. كلما تم العثور على تأثير سلبي على الجلد ، تم إجراء فحص طبي دقيق مع تقييم شدته ووقت بدايته.

النتائج. - 77٪ من المرضى المشمولين كان لديهم تأثيرات جانبية على الجلد. كانت عائلة EGFR inhibitors مسؤولة بشكل رئيسي عن acneiform rash (81 إلى 100 ٪) ، و xerosis (30 إلى 44 ٪) ، و paronychia (20 إلى 62 ٪) وتغيرات في الشعر (22 إلى 75 ٪). كانت التأثيرات الجانبية لعائلة Antiangiogenic agents بشكل رئيسي : mucositis (67 إلى 83 ٪) ، xerostomia و dysgeusia (58 و 75 ٪ على التوالي) ، و Hand-foot skin reactions (50 إلى 75 ٪) و Fingernail subungual splinter و hemorrhages (من 17 إلى 25 ٪) ، باستثناء bevacizumab الذي اقتصر أعراضه على epistaxis (31 ٪). وأخيراً ، كان imatinib جيد التحمل على الرغم من تواتر periorbital edema (60 ٪). التأثيرات الجانبية الجلدية كانت نادراً ما تكون مسؤولة عن تعديل العلاج (تخفيض الجرعة والإيقاف المؤقت في 2 ٪ و 7 ٪ من الحالات ، على التوالي) أو التوقف الدائم عن العلاج المستهدف (1.4 ٪).

الاستنتاج. - التأثيرات الجانبية الجلدية الناجمة من العلاجات المستهدفة المضادة للسرطان شائعة. غالباً ما تكون خفيفة إلى متوسطة الشدة ، ونادراً ما تتطلب تعديلاً علاجياً أو انقطاعاً دائماً للعلاج. إن العلاج المبكر، بالتعاون مع أطباء الأورام، والمناسب لمجمع التأثيرات الجانبية وكذلك للعامل السببي ، إلى جانب تقديم للمرضى المعلومات المتعلقة بالتأثيرات الضارة المحتملة ، سيساعد بلا شك على التحكم بشكل أفضل في التأثيرات الجانبية الجلدية وتحسين نوعية حياة المرضى.

الكلمات الدالة : التأثيرات الجانبية الجلدية ؛ بيفاسيزوماب ؛ سيتوكسيماب ؛ إرلوتينيب ؛ غيفيتينيب ؛ إيماتينيب ؛ لاباتينيب ؛ بانيتوموماب ؛ سورافينيب ؛ سونيتينيب ؛ العلاجات المستهدفة المضادة للسرطان.