



HAL
open science

**Les toxicités cutanées des chimiothérapies aujourd'hui :
étude rétrospective avec analyse dans un grand centre
anti-cancéreux ; les effets secondaires cutanés des
anti-BRAF et leur retentissement sur la qualité de vie :
l'étude SKIN TARGET**

Camille Sallé de Chou

► **To cite this version:**

Camille Sallé de Chou. Les toxicités cutanées des chimiothérapies aujourd'hui : étude rétrospective avec analyse dans un grand centre anti-cancéreux ; les effets secondaires cutanés des anti-BRAF et leur retentissement sur la qualité de vie : l'étude SKIN TARGET. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01114384

HAL Id: dumas-01114384

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01114384>

Submitted on 9 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N°33

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les toxicités cutanées des chimiothérapies aujourd'hui :
Étude rétrospective avec analyse dans un grand centre anti-cancéreux ;
Les effets secondaires cutanés des anti-BRAF
et leur retentissement sur la qualité de vie : l'étude SKIN TARGET

Présentée et soutenue publiquement
le 31 mars 2014

Par

SALLÉ DE CHOU, Camille

Née le 8 Août 1984 à Paris XIV

Dirigée par Madame le Docteur ROBERT, Caroline

Jury :

M. Le Professeur WOLKENSTEIN, Pierre Président
M. Le Professeur CAUX, Frédéric Membre
Mme Le Docteur ROUTIER, Emilie Membre
Mme Le Docteur VERSCHOORE, Michèle Membre
Mme Le Docteur VIGUIER, Manuelle Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre Wolkenstein, de l'honneur qu'il me fait en présidant cette thèse,

Au Docteur Caroline Robert, qui a accepté de diriger ce travail, et pour tout ce que j'ai appris à ses côtés et avec son équipe,

Au Professeur Frédéric Caux, au Docteur Manuelle Viguiet et au Docteur Emilie Routier que j'ai la chance d'avoir dans mon jury de thèse,

Au laboratoire l'Oréal et au Docteur Vershoore qui sont un pilier dans l'étude SKIN TARGET, à Emilie Lannoy et Mathieu Texier, biostatisticiens à l'IGR, et à toute l'équipe de dermatologie de l'Institut Gustave Roussy qui a participé à la réalisation de cette étude.

A toutes les personnes que j'ai rencontré au cours de mon internat, séniors, chefs de clinique et co-internes, qui m'ont communiqué leurs connaissances, leur amour de leur métier, mais aussi pour les bons moments passés ensemble, au sein des services d'Avicenne, de l'IGR, d'Henri Mondor et de St Louis.

A ma famille, pour sa présence aujourd'hui, son soutien depuis le début de ce long parcours des études de médecine..surtout mes parents, pour tout ce qu'ils m'ont donné.

A mes amis, partenaires de ces longues années d'études, Amélie, Alice, Jéjé, Mat, Tibo, et plus tard Syrine, mais aussi ceux présents depuis toujours, Clem, Jo et les dièzes !

A Martin bien sûr, qui m'a accompagné quotidiennement dans mon parcours d'interne, avec ses hauts et ses bas et m'apporte aujourd'hui l'équilibre dont j'ai besoin.

A notre fils, que j'aurais porté pendant ces dernières étapes !!

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE.....	5
1. INTRODUCTION.....	6
1.1. LES EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES DES CHIMIOTHERAPIES CLASSIQUES	7
1.2. LES THERAPIES CIBLEES	9
1.2.1. PHYSIOPATHOLOGIE, MECANISME D'ACTION DES THERAPIES CIBLEES	10
1.2.1.1. LES VOIES DE SIGNALISATION	10
1.2.1.1.1. LA VOIE RAS/RAF/MEK/ERK.....	11
1.2.1.1.2. LA VOIE PI3K/AKT/MTOR	12
1.2.1.2. LES THERAPIES CIBLEES	13
1.2.1.2.1. LES INHIBITEURS DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL.....	13
1.2.1.2.2. LES ANTIANGIOGENIQUES	15
1.2.2. EFFETS SECONDAIRES CUTANES.....	16
1.2.2.1. L'ERUPTION DU VISAGE	16
1.2.2.2. LA TOXICITE DES PHANERES	17
1.2.2.3. CARCINOMES EPIDERMOÏDES/ KERATOACANTHOMES (CE/KA)	18
1.2.2.4. LE SYNDROME MAINS PIEDS (SMP).....	18
1.2.2.5. LES AUTRES ATTEINTES CUTANEEES	19
2. LES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DES CHIMIOThÉRAPIES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DANS UN GRAND CENTRE ANTI-CANCÉREUX.....	20
2.1. ETUDE RETROSPECTIVE DES TOXICITES CUTANEEES DES CHIMIOTHERAPIES.....	20
2.2. LES RESULTATS.....	20
2.2.1. POPULATION	20
2.2.2. TYPE DE TRAITEMENT.....	21
2.2.3. LES SYMPTOMES	22
2.2.3.1. ANALYSE GLOBALE.....	22
2.2.3.2. LES THERAPIES CIBLEES	23
2.2.3.3. CHIMIOTHERAPIES CLASSIQUES	23
2.2.4. ARRET DE TRAITEMENT.....	24
3. LE PROTOCOLE SKIN TARGET	26
3.1. DESCRIPTION DU PROTOCOLE	26
3.2. RESULTATS.....	29
3.2.1. MODIFICATIONS CLINIQUES.....	29
3.2.1.1. LES PAPILLOMES VERRUQUEUX	33
3.2.1.2. LE SYNDROME MAIN PIED	33
3.2.1.3. LES MODIFICATIONS DE NAEVUS.....	34
3.2.1.4. LES TROUBLES DES PHANERES	35
3.2.1.5. LES CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES	36
3.2.1.6. HYPERKERATOSE	37
3.2.1.7. HYPODERMITE	37
3.2.1.8. LA PHOTOSENSIBILITE.....	38
3.2.1.9. LA XEROSE	38
3.2.1.10. L'ERUPTION CUTANEE	38
3.2.2. EVALUATION DU RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE	39
3.2.2.1. LE DLQI	40
3.2.2.2. CALCUL DE L'IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE.....	40
3.2.2.3. LES EFFETS SECONDAIRES RAPPORTES PAR LES PATIENTS ET LEUR LIEN AVEC LA QUALITE DE VIE.	41

4. DISCUSSION	44
4.1. ÉTUDE D'UN GRAND ECHANTILLON DE PATIENTS	44
4.2. ÉTUDE PROSPECTIVE SKIN TARGET	45
4.2.1. ANALYSE DES RESULTATS CLINIQUES	45
4.2.1.1. COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	45
4.2.1.2. LA CARCINOGENESE SOUS VEMURAFENIB.....	46
4.2.1.3. MODIFICATION, APPARITION DE NAEVUS.....	48
4.2.1.4. PHOTOSENSIBILITE FREQUENTE, DEJA LARGEMENT DECRITE	50
4.2.2. RETENTISSEMENT SUR LA QUALITE DE VIE	50
4.2.3. LES LIMITES DE L'ETUDE.....	53
CONCLUSION.....	55
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES	62

LEXIQUE

AMM : autorisation de mise sur le marché
ADN : acide desoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate
CE : carcinomes épidermoïdes
CRF : case report form
DLQI : Life Quality Index
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGFR : epidermal growth factor
ERK: extracellular receptor-stimulated kinase
FGFR : fibroblast growth factor receptor
FKBP : FK506 binding protein.
FLT3 : FMS-like tyrosine kinase 3
GRB2: growth-factor-receptor bound protein 2
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HPV : Human Papilloma Virus
IGFR : insulin-like growth factor 1 receptor
ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase
KA : kératoacanthome
MAPK: mitogen activated protein kinase
MDM2 : E3 ubiquitine ligase
MEK: MAPK/ERK kinase
mTOR : mamalian target of rapamycin
PDGFR : platelet-derived growth factor receptor
PDK1 : phosphoinositide dependent kinase 1
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PIP2 : phosphatidylinositol (3,4)-biphosphate
PIP3 : PIP3= phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate
PTEN : phosphatase and tensin homologue
QOL : quality of life
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RTK : récepteurs à activité tyrosine kinase
SMP : syndrome mains pied
SOS: son of sevenless
STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

1. INTRODUCTION

Les chimiothérapies classiques sont de grandes pourvoyeuses d'effets secondaires cutanéomuqueux, en rapport avec leur action cytotoxique sur les cellules à renouvellement rapide. On observe ainsi une symptomatologie comme l'alopécie, la sécheresse cutanée, les altérations unguéales, les mucites. Connus, mal maîtrisés, redoutés des patients, ces effets secondaires sont stigmatisant dans l'imaginaire collectif mais acceptés, ou au moins tolérés, car le traitement est donné pour une durée déterminée et les toxicités sont considérées alors comme mineures par rapport à la guérison espérée. Cependant, il est évident que ces symptômes peuvent avoir un retentissement fonctionnel et psycho social non négligeables qui sont susceptibles de nécessiter l'arrêt des traitements.

Avec l'avènement des thérapies ciblées depuis une dizaine d'années, le problème de la tolérance s'est modifié: ces agents sont souvent prescrits sur des périodes plus longues, parfois au long cours avec des toxicités radicalement différentes. Sur le plan général, celles-ci sont mieux tolérées, avec moins d'effets secondaires à type de nausées et vomissements et moins d'asthénie. La toxicité cutanée est souvent au 1^{er} plan, parfois très affichante. . En effet ces nouvelles drogues , en bloquant directement des voies de signalisation impliquées dans le cancer ciblent aussi le plus souvent des voies impliquées dans l'homéostasie cutanée Les problèmes de l'interruption thérapeutique et du retentissement psycho social sont souvent ici très présents.

Il est donc important que le patient soit informé au préalable par son oncologue référent ou via une consultation spécialisée en dermatologie sur les effets secondaires, leurs traitements éventuels et les moyens de prévention. De même les oncologues dans les grands centres anti cancéreux, les dermatologues, libéraux et hospitaliers doivent être sensibilisés sur ces effets indésirables et leurs moyens de prévention.

Afin de mieux évaluer la demande et améliorer la prise en charge des patients, nous avons étudié de façon rétrospective l'ensemble des effets secondaires cutanés liés aux chimiothérapies classiques et aux thérapies ciblées dans un grand centre anti cancéreux entre Août 2008 et Décembre 2011 : nous avons ainsi pu détailler ces symptômes

selon les thérapies utilisées, étudier leur incidence, mais également leur impact sur le bon déroulement du traitement.

Afin de compléter cette évaluation, nous avons mené une étude prospective, l'étude SKIN TARGET, qui a pour but de décrire les toxicités cutanées liées aux thérapies ciblées grâce à un suivi clinique et photographique régulier. Cette étude a également pour but d'étudier l'impact sur la qualité de vie de ces toxicités et améliorer ainsi la prise en charge de nos patients. Au sein de ce travail, nous nous sommes concentrés sur les thérapies anti-BRAF, à présent très largement utilisées dans le traitement des patients atteints de mélanome métastatique : en effet, 60% des mélanomes envirois sont porteurs de la mutation V600E sur la sérine tréonine BRAF et sont donc très sensibles à cette thérapie ciblée avec près de 60% de réponse anti tumorale ¹.

1.1. Les effets secondaires dermatologiques des chimiothérapies classiques

Les agents cytotoxiques représentent la plus vieille classe de chimiothérapie: elles interrompent la réplication des cellules malignes ou non à renouvellement rapide en interférant avec la réplication de l'ADN. Elles sont classées en 6 grandes familles selon leur mécanisme d'action : les anti métabolites, qui sont des analogues toxiques de purines, pyrimidines ou de folates inhibant la phase S de la mitose ; les alkylants qui créent des liaisons covalentes avec l'ADN ; les anti topo isomérase I et II qui interfèrent avec le déroulement de l'ADN pendant la réplication ; les anthracyclines qui s'intercalent entre les brins d'ARN et ADN, créent des radicaux libres d'oxygènes qui endommagent l'ADN et les membranes cellulaires ; les anti mitotiques ou poisons du fuseau qui perturbent les micro tubules pendant l'anaphase ; enfin, les antibiotiques anti tumoraux comme la bléomycine qui entraînent la formation de radicaux libres ².

Elles possèdent toutes une toxicité élective pour les cellules en cycle. Il en résulte une toxicité importante affectant la moelle osseuse, la peau et l'épithélium digestif. Certaines atteintes sont non spécifiques de classe, comme les mucites qui atteignent 10 à 40% des patients ; l'alopecie qui débute 2 à 4 semaines après le début du traitement, concerne surtout les cheveux. Il s'agit d'un effluvium anagène réversible à l'arrêt du traitement avec cependant une modification de couleur et texture constatée lors de la repousse. L'alopecie peut cependant parfois être permanente, surtout avec les agents alkylants ³. On constate

aussi une onychodystrophie, avec les lignes de Beau, dépressions transversales unguéales, qui reflètent les dommages causés par les cycles répétés de chimiothérapies au niveau de la matrice de l'ongle. La profondeur est corrélée avec le degré de dommage matriciel, alors que la largeur correspond à la durée de la chimiothérapie. Au maximum, on peut observer une onychomadèse. Ceci est habituellement bien toléré, alors que l'onycholyse liée aux antracyclines et les taxanes pose plus de problème aux patients. Le mécanisme lésionnel est peu clair mais il conduit à une altération de l'épithélium du lit de l'ongle et à une hémorragie sous-unguéale, soulevant la tablette et entraînant une douleur aigue liée à l'hyperpression ⁴. Certaines chimiothérapies ont une synergie avec la radiothérapie, parfois utilisée en thérapeutique pour potentialiser l'effet anti-tumoral, mais pouvant aussi augmenter la toxicité, responsable d'une radiodermite importante. Il existe aussi des phénomènes de rappel d'irradiation, qui peuvent apparaître des mois voire des années après l'irradiation dans la zone irradiée au cours de la prise de la chimiothérapie ^{5 6}.

Plusieurs types d'éruptions peuvent survenir 2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie.

Une atteinte palmo-plantaire, l'érythrodysesthésie acrale, est une éruption douloureuse qui atteint les paumes et les plantes, et est observée avec de nombreuses chimiothérapies dont la capecitabine, les taxanes, la bleomycine et le methotrexate. On suppose que cette localisation palmo plantaire est liée à la forte concentration de glandes eccrines à ce niveau, avec l'hypothèse aussi d'une extravasation du médicament aux sites acraux suite à des traumatismes ^{7 8}.

L'hidradénite eccrine neutrophilique est marquée par des macules érythémateuses, des papules, des nodules ou des plaques du tronc et des extrémités, apparaissant 2 à 21 jours après l'administration de l'agent causal. L'hypothèse est celle d'une éruption secondaire à une sécrétion eccrine, en lien avec la concentration en chimiothérapie ⁹. D'autres arguments plaident plus en faveur d'une entité type dermatose neutrophilique ¹⁰. Il existe une forme non inflammatoire de cette éruption, avec absence de neutrophiles histologiquement, il s'agit de la syringoméplasie eccrine squameuse. Cliniquement, elle est marquée par des papules érythémateuses discrètes, des plaques ou des vésicules au niveau des extrémités ¹¹.

Enfin, les hyperpigmentations cutanées et unguéales de différents types sont fréquentes et notamment, dans certains cas une hyperpigmentation en regard des réseaux veineux sous jacents, qui peut apparaître dès le début de la chimiothérapie, mais aussi beaucoup plus tardivement. Elle disparaît spontanément et sa physiopathologie est encore peu comprise¹².

Certaines manifestations dermatologiques sont plus spécifiques à certaines chimiothérapies : les alkylants par exemple sont associés à une hyperpigmentation cutanéomuqueuse, comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide, au niveau palmo plantaire et unguéal^{13 14}. Les anti métabolites comme le methotrexate peuvent être responsables d'une réminiscence à une forte exposition aux UV avec une éruption maculo papuleuse dans une zone préalablement photo- exposée¹⁵. Le 5-FU peut aussi être phototoxique avec hyperpigmentation séquellaire, induire un lupus médicamenteux, ou encore provoquer une forte inflammation de kératoses actiniques¹⁶. La bléomycine, est connue pour son activité fibrosante pouvant aller du phénomène de Raynaud aux ischémies aiguës et à une peau scléreuse. Elle est aussi associée à une hyperpigmentation flagellée qui peut atteindre jusqu'à 33% des patients. L'évolution est alors spontanément favorable en 3 à 4 mois après l'arrêt du traitement¹⁷. Enfin, les anthracyclines, avec la doxorubicine sont connues pour le syndrome mains pieds, mais peuvent aussi provoquer une éruption à type d'intertrigo, pouvant évoluer vers des vésicules ou bulles¹⁸.

1.2. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ont des mécanismes d'action très différents des médicaments cytotoxiques : elles inhibent la transduction du signal de prolifération, ont un effet anti angiogénique ou pro apoptotique.

On distingue les anticorps monoclonaux qui sont des grosses molécules avec une action sur des récepteurs extra cellulaire et les inhibiteurs de tyrosine kinase, pouvant être multi-cibles, qui sont des petites molécules.

Les effets biologiques des thérapies ciblées résultent la plupart du temps de l'inhibition de protéines à activité kinase : les cellules cutanées et des annexes exprimant les récepteurs et signaux moléculaires ciblés par ces nouvelles molécules, on comprend bien que la toxicité

cutanée soit parfois au premier plan. Les inhibiteurs du récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) multi-cible sont particulièrement concernés.

Depuis l'avènement de ces thérapies, les atteintes dermatologiques ont été largement décrites et sont donc bien répertoriées pour les molécules les plus anciennes. Cependant, avec les nouvelles molécules, apparaissent de nouvelles toxicités, ce qui permet également de mieux comprendre les mécanismes régissant l'homéostasie cutanée.

Les principales thérapies ciblées ayant une toxicité cutanée sont : les anti-EGFR, principalement représentés par le cetuximab, les inhibiteurs multi kinases avec le sorafenib et le sunitinib, les inhibiteurs de mTOR(mamalian target of rapamycin) comme le temserolimus et l'everolimus, les anti-MEK, les anti-BRAF, les anti-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) avec le trastuzumab, les anti VEGF exclusifs (Vascular Endothelial Growth Factor) comme le bevacizumab et dernièrement les inhibiteurs de la voie Hedgehog¹⁹.

Certaines toxicités sont communes à toutes ces molécules, compte tenu des voies communes bloquées, avec des particularités cependant, d'autres seront plus spécifiques en fonction des voies ciblées.

1.2.1. Physiopathologie, mécanisme d'action des thérapies ciblées

1.2.1.1. Les voies de signalisation

Les voies de signalisation initiées par des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont fréquemment altérées dans les cancers, avec pour conséquence une prolifération anormale, une angiogénèse et l'inhibition de l'apoptose.

L'activation de ces voies peut être liée à des mutations ou à des surexpressions en comparaison aux cellules normales. De nombreuses thérapies ciblées sur ces récepteurs sont ainsi déjà employées.

Il existe plus de cinquante familles différentes à homologie de séquence de récepteurs de facteurs de croissance transmembranaires à activité tyrosine kinase (EGFR, VEGFR, PDGFR= platelet-derived growth factor receptor , IGFR= insulin-like growth factor 1 receptor, FGFR= fibroblast growth factor receptor..). L'activité tyrosine kinase est une activité phosphorylante

spécifique du résidu de type tyrosine, située au niveau transmembranaire. La partie extracellulaire fixe le ligand spécifique, ce qui entraîne la dimérisation du récepteur. La cascade intracellulaire débute après autophosphorylation de la partie intracellulaire tyrosine kinase avec 2 voies principales en aval :

- RAS, avec signaux de prolifération et différenciation
- La voie PI3K, avec signaux de survie

1.2.1.1.1. La voie RAS/RAF/MEK/ERK

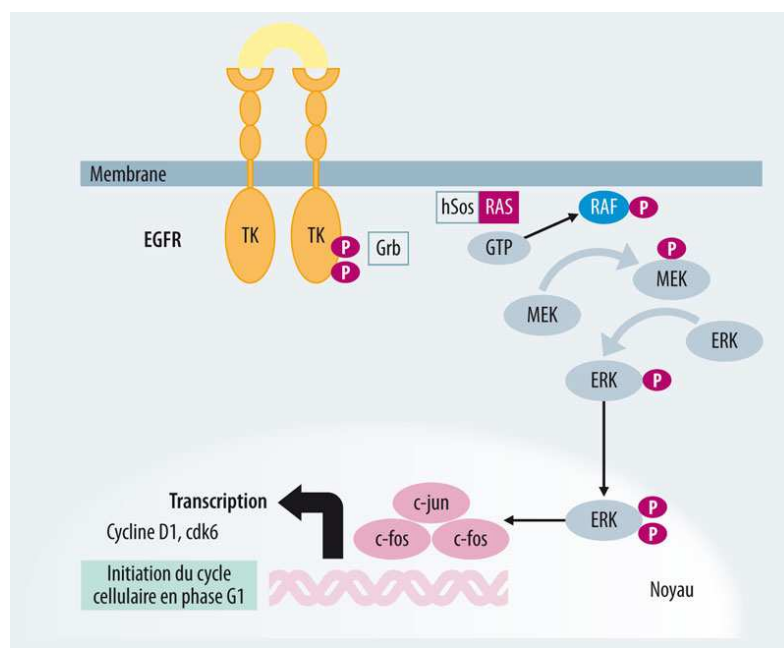


Figure 1. La voie RAS/RAF/MEK/ERK. GRB2= growth-factor-receptor bound protein 2; SOS= son of sevenless ; MEK = MAPK/ERK kinase ; ERK = extracellular receptor-stimulated kinase

Il s'agit d'une cascade de MAP kinases (mitogen activated protein kinase) initiée par RAS. La fixation d'un facteur de croissance à un RTK entraîne l'autophosphorylation du récepteur. L'auto-phosphorylation du RTK, permet le recrutement de la molécule adaptatrice GRB2 qui se lie par un résidu guanine au facteur d'échange SOS. SOS induit l'échange du GDP de RAS par un GTP. RAS va alors recruter et activer RAF. La famille des RAF sérine/thréonine comporte 3 isoformes, A, B et CRAF. RAF active alors MEK1 et MEK2 par phosphorylation d'un ou deux résidus de la boucle d'activation. MEK phosphoryle alors les résidus tyrosine puis thréonine de ERK. Le complexe MEK/ERK se dissocie, ERK se dimérise et se dirige vers le noyau où il phosphoryle ses substrats, dont les facteurs de transcription Fos, Jun et Elk. Elle

est activée dans environ 20% des cancers (sein, prostate, pancréas, poumon, thyroïde, plus de 50% des leucémies aiguës..), alors associée à un pronostic péjoratif ²⁰.

1.2.1.1.2. La voie PI3K/AKT/mTOR

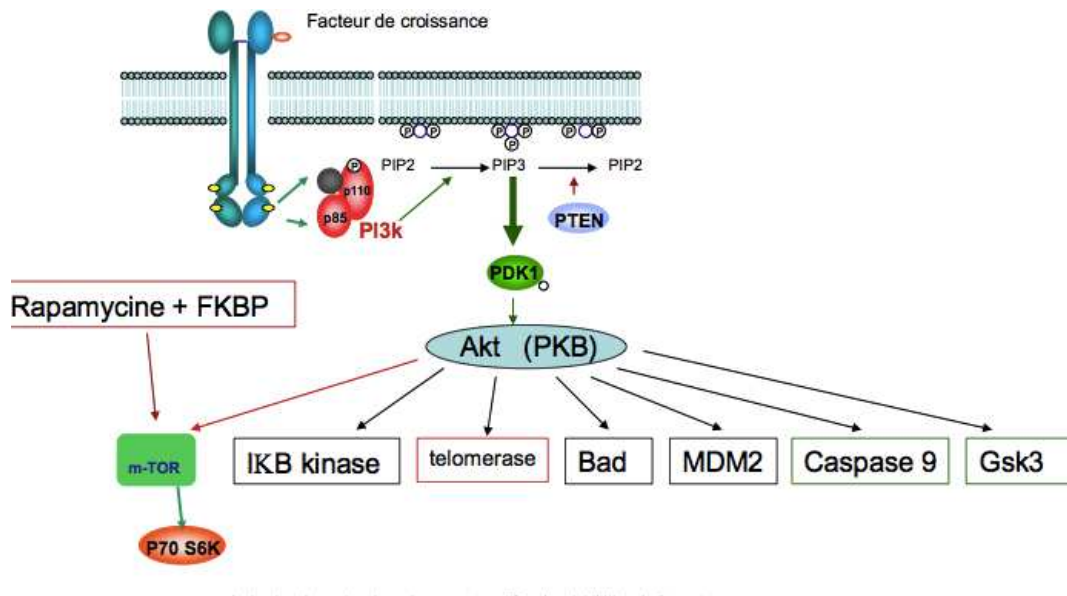


Figure 2. La voie PI3K/AKT/mTOR. PI3K= phosphoinositide 3-kinase; PIP2=phosphatidylinositol (3,4)-biphosphate; PIP3= phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate; PDK1= phosphoinositide dependent kinase 1; MDM2= E3 ubiquitine ligase; FKBP= FK506 binding protein. PTEN= phosphatase and tensin homologue ;

Cette voie régule aussi la survie cellulaire, la croissance, la prolifération, la motilité. Elle est activée par de nombreux récepteurs de tyrosine kinase, comme PDGFR, Her via RAS, IGFR... La PI3 kinase est composée de deux sous unités, une catalytique et une régulatrice. Elle phosphoryle le PIP2 en PIP3, second messager lipidique membranaire qui transduit le signal. Cette réaction est antagonisée par la phosphatase PTEN. PIP3 active la PDK1 qui phosphoryle entre autres la sérine thréonine kinase Akt. Celle ci va alors activer ses différents substrats en les phosphorylant : Bad, MDM2, IKB kinase et mTOR qui favorise la synthèse protéique (cycle cellulaire, angiogénèse). L'everolimus et le temsirolimus se lient à FKBP pour former un complexe inhibant la kinase mTOR.

1.2.1.2. Les thérapies ciblées

Pour inhiber une voie de signalisation dans une cellule cancéreuse, deux stratégies sont possibles :

- soit des petites molécules qui inhibent l'activité enzymatique du RTK (comme les inhibiteurs de tyrosine kinase) à l'intérieur de la cellule ;
- soit des grosses molécules d'anticorps qui inhibent le ligand des récepteurs ou qui se lient au récepteur et inhibent son activation par le ligand.

Actuellement, les deux grandes classes de thérapie ciblée sont les inhibiteurs de la transduction du signal, et les thérapies antiangiogéniques.

1.2.1.2.1. Les inhibiteurs de la transduction du signal.

La transduction du signal permet à une cellule de se diviser, de proliférer ou de mourir sous le contrôle de signaux extracellulaires, via des facteurs de croissance, des récepteurs membranaires et des seconds messagers intracellulaires. Les anomalies moléculaires de la transduction du signal sont fréquentes dans les cancers, par mutations, amplifications ou surexpression de gènes. Ainsi on retrouve des mutations du récepteur EGFR, dans certains cancers du poumon, une amplification de HER2 dans certains cancers du sein, une mutation de BRAF dans 50% des mélanomes et des mutations de KRAS dans certains cancers du colon.

L'EGFR est exprimé de façon très importante dans les épithélium de revêtement comme la peau, mais aussi dans des tumeurs solides (colorectales, pulmonaires (non à petites cellules), gastriques, ORL...). Il est exprimé physiologiquement au niveau des kératinocytes basaux et du follicule pileux ; c'est aussi un régulateur de l'homéostasie épidermique. Il est bloqué sur sa partie extracellulaire par un anticorps monoclonal, le cetuximab, avec une activité anti tumorale démontrée dans le cancer du colon avancé, des cancers ORL. Dans le cancer du poumon, la petite molécule inhibitrice de ce RTK, l'erlotinib a aussi montré un bénéfice clinique (figure 3).

HER2 est surexprimé dans 20 à 30% des cancers du sein. Le trastuzumab, un anticorps monoclonal se fixe à Erb-B2, un récepteur membranaire et l'empêche d'activer son partenaire Erb-B4. Le signal mitogène médié par la surexpression de HER2 est alors inhibé. Il

existe également une petite molécule inhibitrice ciblant HER2, le lapatinib, ayant un bénéfice clinique dans le cancer du sein.

D'autres inhibiteurs agissent sur des cibles intracytoplasmiques, comme les inhibiteurs de mTOR, qui sont efficaces dans les cancers du rein avancé, en se liant à FKBP pour former un complexe inhibant la kinase mTOR (figures 2 et 4).

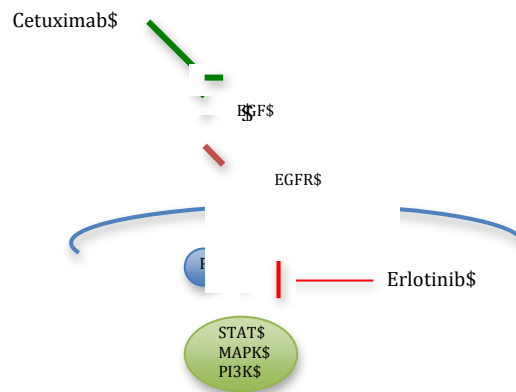


Figure 3. Blocage de l'EGFR. STAT= Signal Transducers and Activators of Transcription.

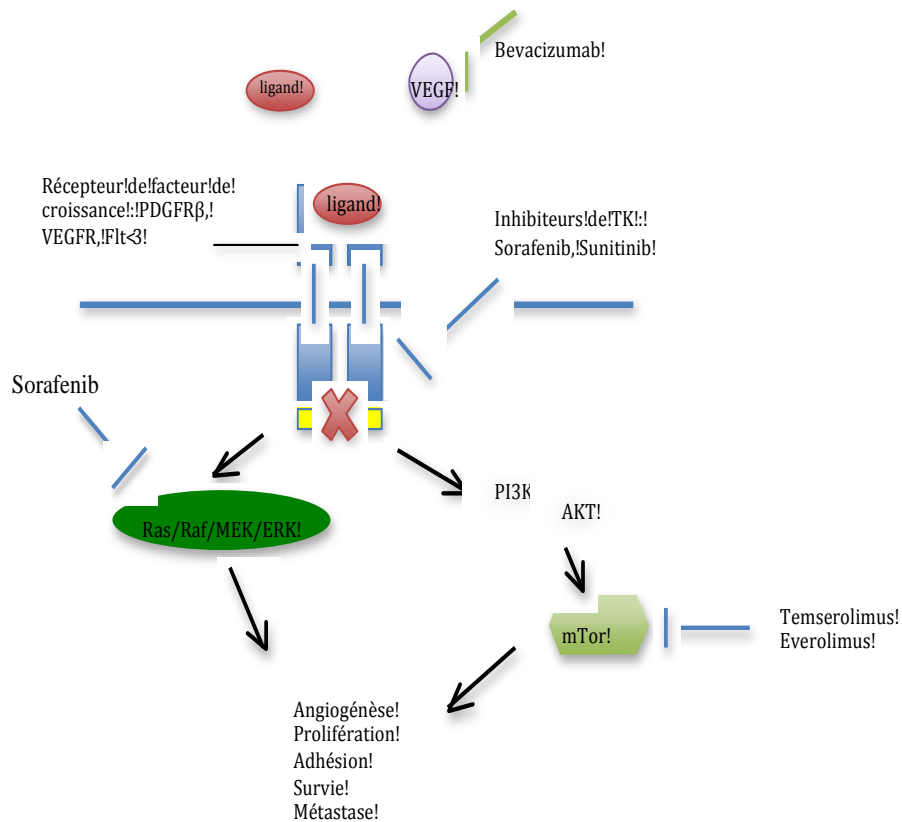


Figure 4. Voies de blocage au niveau des cellules endothéliales. FLT3= FMS-like tyrosine kinase 3.

1.2.1.2.2. Les antiangiogéniques

L'angiogénèse est centrale dans le processus de croissance tumorale et métastatique. Le VEGF est un facteur pro angiogénique, comme PDGF, souvent surexprimé dans les lignées tumorales, en réponse à l'hypoxie tumorale, le stress cellulaire, les mutations. Ces facteurs et leurs récepteurs permettent la croissance et le développement des vaisseaux indispensables au cancer. L'inhibition de la néo-angiogénèse est donc une voie thérapeutique majeure avec différents agents ciblant la voie du VEGF et le VEGFR actuellement disponibles. Les inhibiteurs des tyrosines kinases du VEGFR, le sunitinib et le sorafenib, ont démontré leur efficacité dans les cancers du rein et les tumeurs stromales. Le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, est utilisé dans les cancers du poumon, du sein, du colon, du rein et dans certaines tumeurs cérébrales primitives (Figure 4).

Ces voies étant intrinsèquement liées, les effets secondaires sont donc proches d'une thérapie à l'autre selon la voie utilisée. Ainsi, les effets secondaires dermatologiques induits par certains inhibiteurs de RAF et de MEK sont similaires à ceux observés avec les inhibiteurs

de l'EGFR, avec les éruptions acnéiformes, la xérose, les paronychies et les modifications des cheveux. Ceci est lié au fait que RAF et MEK sont des médiateurs importants de la voie de l'EGFR. En aval, l'activation de RAS induit la prolifération des kératinocytes et inhibe leur différenciation, alors que RAS peut être inhibé par des molécules d'adhésion, conduisant à un arrêt de croissance. L'inhibition de la voie des MAP kinases dans les kératinocytes, que ce soit au niveau de l'EGFR ou de MEK, peut conduire à la mort des kératinocytes, la baisse de la migration cellulaire et provoquer de l'inflammation.

1.2.2. Effets secondaires cutanés

1.2.2.1. L'éruption du visage

Anti-EGFR	<p>concerne 60-80% des patients</p> <p>éruption papulo pustuleuse folliculaire sur fond érythémateux, absence de lésion rétentionnelle, sensation de brûlure, prurit ²¹</p> <p>apparition 7 à 10 jours après le début du traitement, maximale à 2 ou semaines ²²</p> <p>totalelement réversible à l'arrêt du traitement</p> <p>risque de pigmentation post inflammatoire</p> <p>cetuximab > erlotinib > gefitinib</p>
Inhibiteur de tyrosine kinase : sorafenib	<p>62%</p> <p>érythème du visage, aspect de dermatite séborrhéique, apparaît 1 à 2 semaines après début du traitements</p> <p>évolution spontanément favorable après quelques semaines de traitement ²³</p>
Inhibiteur de mTOR : temserolimus, everolimus	<p>25 à 76% des cas</p> <p>lésions pustuleuses reposant sur un fond érythémateux, centrées sur le follicule pileux, prédomine sur les zones séborrhéiques, pas de lésion rétentionnelle, ²⁴</p>
Anti-MEK	<p>éruption acnéiforme chez > 75% des patients, apparaît à 3 semaines de traitement, dose dépendant, atteint la face, le tronc et les bras. Modéré en général, réversible, avec disparition à l'arrêt du traitement ou si diminution de dose (3% des cas) ²⁵</p>
Anti-BRAF	<p>16,7 % de rash folliculaire ²⁶</p>

Anti-HER2	20-38% d'éruption papulo pustuleuse ²⁷
Anti-VEGF : bevacizumab	non

1.2.2.2. La toxicité des phanères

Anti-EGFR	<p>15% de paronychie péri unguéale, survient plusieurs mois après le début du traitement, disparaît en quelques semaines à mois. Evolue parfois vers le granulome pyogénique avec bourgeon charnu sur le bord latéral de l'ongle ²⁸.</p> <p>alopécie avec modification de la structure du cheveu (fin, cassant, frisé, brillant) après 2 à 3 mois de traitement, réversible si traitement discontinu ²⁹</p> <p>Trichomégalie, hypertrichose après 1 à 2 mois de traitement</p>
Inhibiteur de tyrosine kinase	<p>sorafenib : 27% d'alopécie, apparaît entre 3 et 15 semaines après le début du traitement. Modification possible de texture avec cheveux plus bouclés et cassants, réversible à l'arrêt du traitement ³⁰</p> <p>66% d'hémorragie sous unguéale, apparaissent 1 à 2 semaines après le début du traitement, asymptomatique ²³</p> <p>sunitinib : 10% des patients, alternance zone pigmentée/dépigmentée au sein des cheveux, poils, cils, sourcils, lié à une inhibition temporaire de la mélanogénèse pendant les 4 semaines de traitement du cycle avec repigmentation pendant les 2 semaines de repos ²⁴</p>
Inhibiteurs de mTOR : temserolimus, everolimus	20% de paronychies, pouvant évoluer vers des granulomes pyogéniques, aseptiques initialement, peuvent se surinfecter, avec impotence fonctionnelle ²⁴
Anti-MEK	paronychies après 3 mois de traitement ²⁵
Anti-BRAF	alopécie (8%), modification de la texture des cheveux avec 17% de cheveux bouclés ³¹
Anti-HER2	<p>fragilité unguéale et onycholyse 25,5%</p> <p>paronychies 7,8%</p> <p>décoloration 3,9% ²⁷</p>
Anti-VEGF	non décrit
Inhibiteur voie hedgehog	alopécie chez 63% des patients ³²

1.2.2.3. Carcinomes épidermoïdes/ kératoacanthomes (CE/KA)

Anti-EGFR	non rapporté
Inhibiteur de tyrosine kinase : sorafénib	lésions hyperkératosiques allant de lésions bénignes (microkystes du visage, kystes épidermiques) aux lésions néoplasiques plus ou moins bien différenciées : 6 à 7% de KA, souvent multiples avec développement tumoral rapide et quelques cas de CE ³³
Inhibiteur de mTOR	non rapporté
Anti-MEK	non rapporté
Anti-BRAF	26% de CE ou KA avec 9,3% de CE invasif : apparition après 8 semaines de traitement, mais peuvent apparaître quelques semaines après l'arrêt ³⁴ kératoses actiniques (40%) papillomes verruqueux 46,7% ³⁵
Anti-HER2	non rapporté
Anti-VEGF	non décrit
Inhibiteur voie hedghog	non décrit

1.2.2.4. Le syndrome mains pieds (SMP)

Anti-EGFR	pas de SMP à proprement parler, mais fissures palmo plantaires dans 54,84% des cas au niveau des extenseurs, apparition après 40 jours de traitement ³⁶
Inhibiteurs de tyrosine kinase	30% avec le Sorafenib, il est en général symétrique avec des zones d'hyperkératose aux points de pression. Il apparaît en 2 à 3 semaines ³⁷ .
Inhibiteur de mTor	non rapporté
Anti-MEK	non rapporté

Anti-BRAF	60% des patients : SMP hyperkératosique avec halo erythémateux péri lésionnel, localisé aux zones de pression du pied ou de préhension de la main ³⁸
Anti-HER2	17,6% d'atteinte palmo- plantaire avec peau affinée et desquamation ³⁹
Anti-VEGF	non décrit pour les anti-VEGF strict
Inhibiteur de la voie hedgehog	non décrit

1.2.2.5. Les autres atteintes cutanées

Anti-EGFR	xérose dans 1/3 des cas
Inhibiteur de tyrosine kinase	exanthème maculo papuleux dans 10 à 20% des cas, oedème facial et coloration du tégument en jaunâtre avec le sunitinib ²⁴ , xérose dans 10 à 20% des cas,
Inhibiteurs de mTOR	38 à 72% de mucite, avec ulcérations aphtoides, parfois multiples, douloureuses ²⁴ , 55,5% de xérose, 22,2% de prurit ⁴⁰
Anti-MEK	cellulite érysipéloïde, oedèmes périphériques (15%) et de la face (9%), fissures, prurit ²⁵
Anti-BRAF	79% papillomes verruqueux, 52% photosensibilité, 7% prurit, 10% de modification des naevus, ³⁸
Anti-HER2	rash (27,5%), prurit 15,7%, xérose 13,7% ²⁷
Anti-VEGF bevacizumab	rash dans 0 à 49% des cas, prurit, xérose, stomatite, saignements muqueux
Inhibiteur de la voie hedgehog	Non décrit

2. LES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DES CHIMIOTHÉRAPIES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DANS UN GRAND CENTRE ANTI-CANCÉREUX

2.1. Etude rétrospective des toxicités cutanées des chimiothérapies

Avec l'avènement des thérapies ciblées, le praticien est donc face à une nouvelle gamme d'effets secondaires dermatologiques, auxquels il est parfois peu habitué, avec en parallèle un nouveau mode de gestion, puisque ceux-ci vont souvent s'inscrire dans la chronicité du traitement, et vont donc potentiellement en influencer l'observance.

Ainsi, afin d'évaluer la demande, améliorer la prise en charge et sensibiliser les praticiens, notamment oncologues à cette problématique, une consultation spécialisée dénommée « toxidermie » effectuée par un dermatologue a été instaurée à l'Institut Gustave Roussy : les patients y étaient inscrits à leur demande ou à celle de leurs médecins référents. En situation d'urgence ou pour les patients hospitalisés, celle-ci était réalisée sans rendez-vous par les internes du service de Dermatologie de l'IGR.

Pour mieux caractériser les différentes atteintes cutanées et optimiser le suivi, un compte rendu informatique standardisé (case report form (CRF)) (annexe 1) a été créé, détaillant l'éruption avec sa morphologie, le site atteint, la chronologie par rapport à la prise médicamenteuse. L'atteinte des phanères y était également finement rapportée, avec le type de modification des cheveux et poils, la couleur. Les antécédents, les traitements associés, la pathologie traitée et les données épidémiologiques étaient également répertoriés.

Ce questionnaire était en général rempli lors de la 1^{ère} consultation, parfois lors du suivi. Toutes ces données ont été colligées et analysées de manière rétrospective par les biostatisticiens de l'IGR.

2.2. Les résultats

2.2.1. Population

Le recueil des CRF s'est effectué entre le 1^{er} Août 2008 au 31 Décembre 2011. Au total, 657 patients ont bénéficié d'une consultation de toxidermie avec réalisation d'un CRF. 50 patients au total ont été exclus pour les raisons suivantes: aucun traitement anticancéreux renseigné depuis au minimum 3 mois avant la première consultation de toxidermie (5

patients), patients prospectifs (44 patients), diagnostics d'atteintes cutanées manquant (1 patient). Ainsi, au total, 607 CRF ont été analysés. Il s'agit d'une étude mono centrique, rassemblant des patients issus des différents services de l'IGR, suivis pour des pathologies différentes. Il y avait 283 hommes (46,7%) et 324 femmes (53,3%). L'âge moyen était de 59 ans. Les pathologies les plus représentées étaient le cancer du sein avec 134 patients (22.1%), du poumon avec 92 patients (15.2%), et le cancer colorectal avec 71 patients (11.7%). Il y avait 47 cas de mélanome (7,7%).

2.2.2. Type de traitement

72,5% des patients recevaient une thérapie ciblée et 71% une chimiothérapie classique : 43% des patients recevaient une multithérapie. Dans les 10 chimiothérapies les plus prescrites, 5 étaient des thérapies ciblées : le cetuximab (anti-EGFR), avec 88 patients (14.5%), l'erlotinib (anti-EGFR) avec 63 patients (10.4%), le sorafenib (inhibiteur de tyrosine kinase) 55 patients (9.1%), le bevacizumab (anti-VEGFR) 40 patients (6.6%) et le trastuzumab (anti-HER2), 32 patients (5.3%).

Parmi les chimiothérapies classiques cytotoxiques, le paclitaxel, 5FU, capecitabine, docetaxel et oxaliplatine étaient les plus prescrits, conformément au type de cancer pris en charge (tableau 1).

Chimiothérapie	Nb patients	%
cetuximab	88	14,5
paclitaxel	74	12,2
5 FU	67	11
erlotinib	63	10,4
sorafenib	55	9,1
capecitabine	54	8,9
docetaxel	48	7,9
bevacizumab	40	6,6
trastuzumab	32	5,3
oxaliplatine	31	5,1

Tableau 1. Les 10 chimiothérapies les plus prescrites

2.2.3. Les symptômes

2.2.3.1. Analyse globale

L'analyse des CRF a permis d'obtenir un aperçu global des principales manifestations faisant l'objet de la consultation en toxidermie. Les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient l'atteinte cutanée chez 469 patients (77.3%), l'anomalie des cheveux chez 237 patients (39%), l'anomalie des ongles chez 235 patients (38,7%). Le syndrome main pied venait en 4^{ème} position avec 214 patients atteints (35.25%) (tableau 2). Ainsi la toxicité dermatologique des chimiothérapies est très fréquente, puisque 77% des patients présentent au moins une atteinte cutanée.

Effets secondaires	Patients N= 607	
	N	%
Atteinte cutanée	469	77,3
Anomalie des cheveux	237	39
Anomalie des ongles	235	38,7
Syndrome Main Pied	214	35,25
Anomalie des muqueuses	153	25,2
Anomalie des poils du corps	135	22,2

Tableau 2. Atteintes dermatologiques toutes chimiothérapies confondues

Sur les 607 patients, 440 avaient une thérapie ciblée et 431 une chimiothérapie classique. Parmi les 440 patients ayant reçu une thérapie ciblée, 226 (37,2%) présentaient une atteinte cutanée, 118 (19,4%) une atteinte unguéale, 123 (20,3%) une atteinte des cheveux et 101 (16,6%) un syndrome mains pieds. Parmi les 431 patients ayant reçu une chimiothérapie classique, 190 (18%) présentaient une atteinte cutanée, 139 (22,9%) une atteinte unguéale, 127 (20,9%) une atteinte des cheveux et 109 (18%) une atteinte palmo plantaire.

2.2.3.2. Les thérapies ciblées

Parmi les patients sous anti-EGFR, 93,2% des patients sous cetuximab et 91,9% des patients sous erlotinib présentaient une atteinte cutanée. Parmi les patients sous cetuximab, 75% présentaient une folliculite papuleuse et 67% une folliculite pustuleuse. Ces folliculites étaient aussi observées à une fréquence moindre pour des molécules ne ciblant pas EGFR : 15,6% de folliculite papulo-pustuleuse étaient présentes chez des patients sous trastuzumab. Parmi les patients sous sorafenib, 40% présentaient un exanthème maculo papuleux (40%).

L'atteinte unguéale était retrouvée chez 24,8% des patients sous cetuximab : 20,5% de ces patients présentaient des paronychies douloureuses, pouvant atteindre tous les ongles des orteils, avec une prévalence pour les hallux. Les autres atteintes fréquentes étaient les hémorragies sous unguéales, que l'on retrouve essentiellement avec le sorafenib (14,5%).

L'atteinte des cheveux était surtout fréquente avec le trastuzumab (59,4%) et le sorafenib (43,6%). Il s'agissait essentiellement d'une chute des cheveux (50 et 32,7% respectivement) avec parfois une modification de texture (12,5 et 18,2%).

Le syndrome mains pied était très fréquent avec le sorafenib puisque 72,7% des patients en étaient atteints : 60% présentaient une hyperkératose palmo-plantaire 43,6% un érythème et 31% une desquamation. On le retrouvait également avec le cetuximab, dans 27,3% des cas : il y avait par contre très peu d'hyperkératose (3,4%) et d'érythème (1,1%) mais beaucoup de fissures et crevasses (14,8%).

2.2.3.3. Chimiothérapies classiques

La chute des cheveux était retrouvée chez 52,7% des patients sous paclitaxel et 41,7% des patients sous docétaxel.

L'atteinte unguéale était également fréquente, surtout avec les taxanes, avec une onycholyse fréquente (45,9% avec le paclitaxel et 43,8% avec le docétaxel). On retrouvait également des hémorragies sous unguéales (12,5% sous docétaxel) et une pigmentation unguéale (10-12%). La capecitabine était également toxique pour les ongles (55,6%) avec une onycholyse dans 37% des cas et des paronychies dans 18,5% des cas.

Une atteinte palmo-plantaire faisait partie des effets secondaires potentiels des chimiothérapies classiques, essentiellement avec la capecitabine avec laquelle elle était très fréquente (74,1%) : il y avait un érythème (51,9%), une desquamation (42.6%), et/ou une hyperkératose (37%). Il y avait peu de halo inflammatoire (13%). Cette atteinte palmo-plantaire était distincte du syndrome mains pieds observé avec les thérapies ciblées comme le sorafenib. En effet il s'agissait ici d'une érythrodysesthésie acrale, douloureuse, avec un érythème très fréquent ce qui différait du SMP du sorafenib ou l'hyperkératose palmo-plantaire était majeure. On peut donc aisément penser que ceci était lié à la toxicité directe de la molécule au niveau cutané.

Ainsi, comme on pouvait s'y attendre, les thérapies ciblées ont des effets secondaires cutanés distincts et des spécificités au sein même des atteintes cutanées, suggérant un effet de classe de ces toxicités. Cependant il est intéressant de constater que certains de ces effets secondaires se retrouvent avec les chimiothérapies classiques, avec donc des mécanismes probablement différents.

2.2.4. Arrêt de traitement

Un des objectifs importants de ce travail était d'évaluer au mieux l'impact de ces toxicités cutanées sur le traitement. En effet, de nombreuses modifications thérapeutiques ont été constatées en lien avec ces effets secondaires avec des baisses de posologie ou des interruptions, que ce soit de manière suspensive, avec ou sans diminution de dose et souvent définitives. Sur la base des 607 patients étudiés, il y a eu 31 cas (5,1%) d'interruption thérapeutique en lien avec un traitement par thérapie ciblée, et 32 (5,3 %) en lien avec une chimiothérapie classique. Six patients sur 57 (9,2 %) sous sorafenib ont eu une interruption thérapeutique à cause d'un effet secondaire dermatologique, 19 % sous afatinib, 13,3% sous bevacizumab, 9,2 % sous erlotinib et 7,6% sous cetuximab (tableau 3). On notait également des arrêts fréquents avec certaines chimiothérapies classiques, comme la capecitabine (34%) et la doxorubicine (18,8%) (tableau 4). Dans 49% des cas il s'agissait d'un arrêt définitif. Dans les autres cas, la durée moyenne d'arrêt était de 26 jours, avec dans 48,3% des cas une reprise du traitement à dose réduite. Il y a également eu 24 cas de diminution de la posologie du traitement en lien avec des effets secondaires dermatologiques.

Thérapie ciblée	Diminution de dose		Interruption	
	N	%	N	%
erlotinib	2/65	3	6/65	9,2
cetuximab	2/92	2,2	7/92	7,6
R05083945 (anti-EGFR)	0/14	0	2/14	14,3
panitumab	0/5	0	0/5	0
sorafenib	8/57	14	6/57	10,5
sunitinib	0/10	0	0/10	0
trastuzumab	0/33	0	0/33	0
lapatinib	0/15	0	0/15	0
everolimus	0/16	0	1/16	6,3
temsirolimus	0/10	0	2/10	20
anti-MEK	0/1	0	1/1	100
vemurafenib	0/15	0	0/15	0
bevacizumab	2/15	13,3	2/15	13,3
afatinib	1/21	4,8	4/21	19

Tableau 3. Arrêt de traitement avec les thérapies ciblées.

Chimiothérapie classique	Diminution de dose		Interruption	
	N	%	N	%
capecitabine	1/50	2	17/50	34
doxorubicine	0/11	0	2/11	18,2
taxotère	4/52	7,7	2/52	3,8
taxol	0/52	0	9/85	10,6
5FU	1/64	1,6	2/64	3,1
irinotecan	0/25	0	0/25	0
vinorelbine	0/10	0	0/10	0
oxaliplatine	0/29	0	0/29	0
epirubicine	0/16	0	0/16	0

Tableau 4. Arrêt de traitement avec les chimiothérapies classiques.

Ainsi les effets secondaires dermatologiques des principales chimiothérapies utilisées dans un grand centre anti cancéreux ont un impact fort sur la prise en charge thérapeutique de ces malades, quand elles sont responsables de douleurs, d'impotence fonctionnelle, de gêne esthétique majeure. Il semble donc important de mieux connaître ces toxicités, de développer des outils d'évaluation clinique, et psychologique afin de mieux les appréhender et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

Suite à cette étude rétrospective descriptive, afin de pouvoir mesurer l'impact des traitements sur la survenue de toxicité, un protocole d'évaluation prospective objective des toxicités cutanées, comportant des photos standardisées et une échelle de l'atteinte à chaque consultation, associé à un questionnaire psychologique, a été initié.

3. LE PROTOCOLE SKIN TARGET

3.1. Description du protocole

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, évaluant tout patient débutant un traitement anti cancéreux, comprenant au moins une thérapie ciblée, à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, entre septembre 2011 et Juillet 2013. L'objectif principal était d'effectuer une analyse descriptive clinique des différents effets secondaires cutanés liés aux thérapies ciblées. L'objectif secondaire était l'évaluation du retentissement sur la qualité de vie de ces effets secondaires cutanés.

Le protocole était expliqué aux patients au moment de la décision de débiter le traitement par chimiothérapie ciblée, avec signature du protocole d'accord. Lors de la première consultation, un examen clinique était réalisé avec rédaction d'un CRF, détaillant de façon précise l'état cutanéomuqueux et des phanères, avec classification des différents effets secondaires constatés selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse Events (NCI-CTCAE) version 4. Des photographies standardisées étaient effectuées. Le même jour, les patients remplissaient eux même pendant leur temps d'attente à l'IGR un questionnaire d'évaluation psychologique, remis alors à la psychologue du service, Madame Cécile Charles. Selon la disponibilité du patient et de la psychologue

attachée au service, un entretien spécialisé était réalisé. Ce même protocole était répété à chaque nouvelle consultation.

Le questionnaire psychologique rassemblait différents axes :

- Un questionnaire sociodémographique avec âge, sexe, état civil, nombre et âge des enfants, niveau d'étude, activité actuelle.
- Les symptômes ressentis, leur association à la maladie et à son traitement d'après le patient. Les symptômes dermatologiques recherchés étaient le prurit, la modification des cheveux et des poils (alopécie, changement de texture, dépilation), la xérose cutanée, l'éruption de type acné, la modification des ongles avec inflammation du pourtour des ongles et l'inflammation des paumes et des plantes. Les symptômes concernant l'état général étaient également répertoriés, comme la fatigue, les troubles de la mémoire, les difficultés à l'endormissement, la modification de la sensibilité tactile.
- Le patient devait hiérarchiser ses symptômes, en les classant selon l'impact sur les tâches quotidiennes, l'humeur et les relations sociales.
- Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) évaluant le retentissement sur la qualité de vie des effets secondaires dermatologique selon 10 items, côtés de 0 à 3 selon la gêne occasionnée (0= pas du tout, 1= un peu, 2= beaucoup, 3= énormément). Le score QOL (quality of life) maximum était donc de 30. Les seuils d'interprétation utilisés ici étaient ceux d'Augustin et al ⁴¹ : 0-1 : pas d'impact ; 2-5 : impact faible ; 6-10 : impact modéré ; 11-20 : impact important ; 21-30 : impact très important.
- L'état émotionnel et psychique étaient étudié à partir de 2 questionnaires spécifiques : l'état émotionnel était évalué d'après le Profile of Moods States (POMS) à partir de sept dimensions : anxiété-tension, colère-hostilité, confusion perplexité, dépression-découragement, fatigue-inertie, vigueur-activité, relations interpersonnelles. L'état psychique était évalué à partir du Beck Depression Inventory-II (BDI) à partir de 21 items sur des sentiments négatifs, comme le sentiment de culpabilité, la tristesse, la perte de plaisir ou encore le pessimisme ⁴².

Parmi les patients inclus, différentes molécules étaient concernées : les anti-BRAF, le trametinib (anti-MEK), l'erlotinib, le sorafenib, l'iressa, le dovitinib.

Nous avons décidé de nous concentrer sur les patients ayant reçu un inhibiteur de BRAF, au cours de protocoles de phase 3, ou 1 pour le LGX818, et en AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans un second temps pour le vemurafenib.

Le protocole LGX818 CSET n°2011 17680 de Novartis est une étude multicentrique, ouverte, de phase 1, d'escalade de dose de LGX818 oral, chez les patients présentant un mélanome avec mutation BRAF, localement avancé ou métastatique.

La protéine BRAF est à présent fréquemment ciblée en dermatologie pour le traitement du mélanome métastatique. BRAF est une sérine thréonine kinase, en aval de RAS et en amont de MEK et ERK, qui font partie de la voie des MAPK. Cette voie est activée de façon constitutive dans plusieurs cancers, permettant alors la survie cellulaire et la prolifération. Elle est activée dans plus de 65% des mélanomes, résultant de la mutation BRAF V600E dans 40 à 50% des cas, et de la mutation NRAS dans 15 à 20% des cas ⁴³.

Les anti-BRAF peuvent être divisés en 2 selon leur mode d'action : les inhibiteurs de type 1 se lient et inactivent la formation de la kinase active, alors que les anti-BRAF de type 2 se lient à la forme inactive de la kinase. Les anti-BRAF de type 1 de nouvelle génération comme le vemurafenib et le dabrafenib sont devenu le traitement standard des mélanomes mutés BRAF, avec un taux de réponse selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) de l'ordre de 50% et une survie médiane de 15,9 mois ¹. Ceci correspond à un apport majeur dans le traitement de cette pathologie dont l'espérance de vie médiane au stade métastatique était de 10 mois il y a peu. Ces médicaments sont bien tolérés, mais les effets secondaires cutanés sont fréquents, compte tenu d'une activation paradoxale de la voie des MAPK dans les cellules non mutées BRAF. Le LGX818 est également un anti-BRAF de type 1⁴⁴. Cette toxicité cutanée est différente de celle vue avec les inhibiteurs de mTOR et les anti-EGFR. Elle a été largement décrite ^{45 46 47}. Les inhibiteurs de BRAF, vemurafenib et dabrafenib étant aujourd'hui largement prescrits en dermatologie, ceci nous a permis d'avoir un plus vaste échantillon de patients dans SKIN TARGET.

3.2. Résultats

3.2.1. Modifications cliniques

Entre Septembre 2011 et Mars 2013, 25 patients sous vemurafenib, 3 patients sous dabrafenib et 4 patients du protocole LGX 818 CSET n°2011 17680 de Novartis ont été inclus : 11 femmes (34,4%) et 21 hommes (65,6%). La moyenne d'âge était de 54,5 ans. Le suivi était de 4 à 56 semaines, avec une médiane de suivi de 5,5 mois. Trois patients ont eu un changement de traitement du vemurafenib au LGX 818 pour échappement tumoral. Les interruptions de suivi étaient liées à un échappement tumoral justifiant une modification thérapeutique, ou au décès des patients. Il s'agissait d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour 71,9% des patients. Le vemurafenib était prescrit à la dose de 960mg x 2 par jour en continu, le dabrafenib à la dose de 150mgx2/j en continu et le LGX 818 200mg/j en continu. Le suivi s'effectuait toutes les 2 à 4 semaines en fonction du protocole de traitement et de la molécule, avec à chaque consultation un examen clinique dermatologique complet, un relevé des modifications de l'état cutané dans un CRF, associé à des photographies avec prises de vue standardisées.

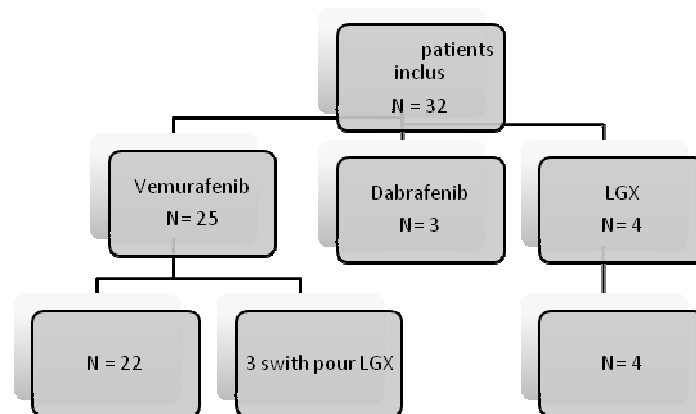


Figure 5. Les patients inclus dans le protocole SKIN TARGET.

Tous les patients ont développé des manifestations cutanées. Des effets secondaires de grade 3 ont été constatés chez 15 (46,8%) patients : 2 cas de transformation d'un naevus préexistant en mélanome, 1 cas de SMP de grade 3 nécessitant une interruption thérapeutique à cause de la douleur occasionnée, 10 patients ont développé des carcinomes épidermoïdes *in situ* ou infiltrant, et une baisse de posologie a été effectuée dans un

contexte d'hypodermite invalidante et d'un rash maculo-papuleux de grade 2. Les effets secondaires les plus fréquemment constatés étaient des papillomes (81,25%), un SMP et un rash folliculaire (46,9%): 59,4% des patients ont développé un SMP dont 25% un SMP de grade 2. On constatait une modification des cheveux avec un aspect plus soyeux, blond et bouclé chez 31,25 % des patients et une alopécie chez 37,5 % des patients. 25 % des patients ont eu une modification ou une apparition de naevus : 2 d'entre eux ont développé un mélanome *in situ*, sous LGX 818. Quinze patients (46.8%) ont développé des tumeurs kératinocytaires à type de carcinomes épidermoïdes ou de kératoacanthomes : elles étaient multiples chez 4 patients. La photosensibilité était également fréquente avec 53,12 % des patients atteints (tableau 5 et 6). L'analyse prospective nous a permis d'étudier également l'évolution de ces symptômes au cours du temps, sur les 16 patients ayant reçu au moins 6 mois de traitement (figure 6).

Tableau 5. Caractéristiques cliniques des patients.

HD= hypodermite

sexe	âge	papillomes	Photo-sensibilité (grade)	SMP (grade)	CE /KA	Modifi - cation des cheveux	Alopécie (grade)	Hyper- kératose mamelons	Kystes/ millium	xérose	HD	Rash folliculaire	Naevus	Score QOL	autres
1	F	64	x	1		x								-	
2	H	34	x			x								2	
3	F	73	x	1	x	x	1, 2		x		x		x	5	CE multiples (visage, bras, sein)
4	H	51		1	x									11	
5	H	50	x	1				x				x		2	Livedo reticulaire, pigmentation plis
6	F	35	x	1	1	x	1		x	x	x		x	6	Dépilation, pause thérapeutique à 14 mois
7	F	71	x	1	1, 2	x	1 2		x					-	CE vulvaire, arrêt vemurafenib car asthénie
8	F	49	x	1, 2	1, 2	x	1		x		x	x		16	
9	H	86	x	1, 2				x		x				3	
10	F	25	x	1	1, 2		1	x			x	x	x	-	Baisse vemu car EN, hyperpigmentation plis
11	H	42	x	1, 3		x				x				2	
12	H	68	x		1								x	4	
13	F	62	x		1, 2		1						x	12	
14	H	68	x			x								4	
15	H	56	x	1	1	x		x						5	Dépilation diffuse
16	H	39		1	1, 2	x	1	x				x	x	17	Erythème visage, mucite 1, bourgeon gingival
17	H	59	x			x	1							-	Dépilation, CE sous costal
18	H	62	x	1		x	1	x		x				0	Dépilation, botriomycome digital
19	F	42												1	
20	H	76	x	1	1									0	
21	F	37				x	1					x		2	Dépilation, pigmentation zones de frottement
22	H	68	x	1	1	x								10	Prurit, 2 CE infiltrant bien différenciés
23	H	32	x	1, 2			1					x		14	Maladie de Grover
24	H	74	x			x		x		x		x	x	20	Modification d'un naevus en 15 jours = SSM,
25	F	52	x	1	1		1		x					13	1 CE infiltrant, CE in situ multiples
26	F	68	x	1	1	x	x	1, 2	x		x			-	hépatite sous vemurafenib, prurit
27	H	83	x			x				x				-	baisse posologie pour rash
28	H	57	x	1	1	x		x	x					-	pigmentation des plis, hépatite sous vemu
29	H	46	x				1			x			x	15	Insuffisance rénale sous vemurafenib,
30	H	65				x			x					-	dépilation, érythème du visage
31	F	41	x	1										-	
32	F	38												-	

Symptômes	tous grades confondu N(%)	Grade 2/3 N(%)
Papillome verruqueux	26 (81,25)	-
SMP	19 (59,4)	8 (25)
photosensibilité	17 (53,12)	4 (12,5)
Rash folliculaire	15 (46,9)	-
alopécie	12 (37,5)	3 (9,4)
CE	10 (31,25)	10 (31,25)
Modification des cheveux	10 (31,25)	-
Hyperkératose des mamelons/ cicatrice	8 (25)	-
Modification des naevus	8 (25)	2 (6,25)
xérose	8 (25)	-
Lésions kystiques/ Millium	6 (18,75)	-
KA	5 (15,6)	-
EN	4 (12,5)	2 (6,7)
Rash cutanée	4 (12,5)	3 (9,375)
Hyperpigmentation des plis	3 (9,3)	-

Tableau 6. Fréquence des différents symptômes constatés tous temps d'observation confondus sur 32 patients, par ordre de fréquence décroissant.

% de patients

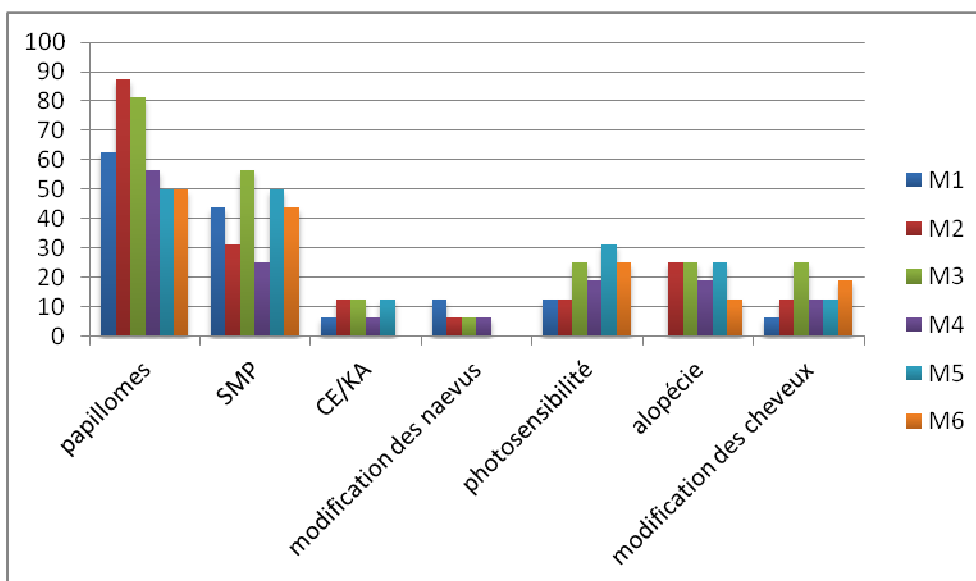


Figure 6. Évolution des principaux symptômes au cours du temps, en mois : évaluation sur 16 patients. M=mois

3.2.1.1. Les papillomes verruqueux

Il s'agissait de l'effet secondaire cutané le plus fréquent : 81,25 % des patients en étaient atteints. Ils faisaient partie des premiers effets secondaires à apparaître : certains patients rapportaient leur apparition dès 7 jours de traitement et ils étaient présents à 4 semaine chez 56,25 % des patients. Les lésions étaient généralement multiples, de petite taille (entre 3 et 5mm), pédiculées, avec un aspect verruqueux et hyperkératosique. Les zones préférentiellement atteintes étaient la région cervicale, le décolleté, le dos et le visage. Certains étant disgracieux ou de topographie gênante, une exérèse pouvait être effectuée.

3.2.1.2. Le syndrome main pied

Dix-neuf patients (59,4%) ont développé des lésions hyperkératosiques aux points de pressions plantaires, avec une médiane d'apparition de 4 semaines où elles étaient présentes chez 28% des patients. Cette atteinte persistait au cours du temps : 50 % des patients ayant atteint 56 semaines de traitement s'en plaignaient encore. Ce syndrome affectait de façon beaucoup plus rare les paumes des mains.

Ces lésions débutaient par des zones douloureuses hyperkératosiques aux points de pression : il n'y avait pas de halo inflammatoire, pas de phlyctène, pas d'érythème. Huit patients (25 %) ont développé un SMP grade 2, avec gêne fonctionnelle importante. En

général, l'hyperkératose n'était pas corrélée à la douleur ressentie par les patients, il était donc important de questionner le patient sur la gêne fonctionnelle. Dans un cas, celui-ci avait nécessité une interruption thérapeutique à cause de la douleur occasionnée. Des soins de pédicure ainsi que l'application quotidienne d'émollients avec urée permettaient une amélioration des symptômes.



Image 1. Hyperkératose palmo-plantaire bilatérale de grade 2 chez un patient après 1 mois de traitement par LGX 818.

3.2.1.3. Les modifications de naevus

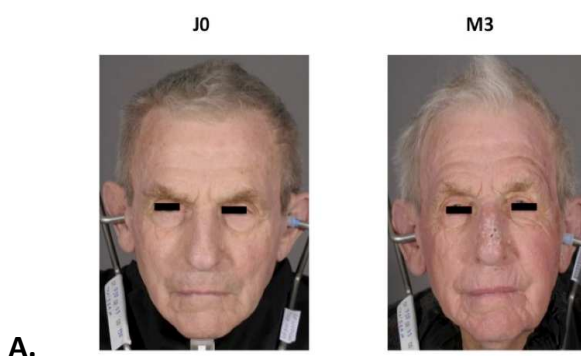
Chez huit patients (25 %), nous avons constaté une modification des naevus, avec une médiane d'apparition de 6 semaines. Ceux-ci avaient tendance à s'étendre, à foncer avec un renforcement pigmentaire. Certains patients ont vu de nouveaux naevus apparaître. Deux patients ont développé un mélanome : il s'agissait d'un mélanome *in situ* scapulaire, de novo dans un cas, et la transformation après quinze jours de traitement, d'un naevus pré existant en mélanome SSM dans un autre cas.



Image 2. Apparition de naevus et renforcement pigmentaire sur des naevus anciens chez un patient après un mois de traitement par vemurafenib.

3.2.1.4. Les troubles des phanères

Dix patients (31,25 %) ont eu une modification de la texture de leurs cheveux : ceux-ci étaient alors plus soyeux et bouclés. On constatait également un éclaircissement des cheveux, avec des cheveux devenus blonds. L'alopecie était fréquente avec 12 patients atteints : elle était de grade 2 dans 3 cas et de grade 1 dans les autres cas. En parallèle, on constatait une dépilation des cils dans 12,5% des cas et des poils du corps dans 21,9% des cas. Quand celle ci était observée (dans 5 cas), la repousse des poils s'effectuait dans tous les cas avec une modification de texture des cheveux, après en moyenne 8,2 mois de traitement.





B.

Image 3. Les modifications des phanères peuvent être d'apparition rapide. Eclaircissement avec alopécie après 3 mois de traitement (A), modification de texture avec aspect plus frisé et éclaircissement après 5 mois de traitement (B).

3.2.1.5. Les carcinomes épidermoïdes cutanés

Quinze patients ont développé des carcinomes épidermoïdes cutanés : ils étaient multiples dans 4 cas. Ils étaient localisés en zones découvertes comme le cuir chevelu, le visage, mais également en zone non photo-exposée comme les seins, la région pré sternale ou encore vulvaire. Il s'agissait de lésions *in situ* ou infiltrantes chez 10 patients, les autres ayant développé des kératoacanthomes. La durée médiane d'apparition après le début du traitement était de 12 semaines. Cette manifestation était précoce sous traitement, mais n'a pas été constatée après 5 mois de traitement par anti-BRAF. L'âge moyen des patients atteints était 62,7 ans. Pour chaque lésion, une exérèse complète était effectuée, ne nécessitant pas une modification de dose du traitement par anti-BRAF.



Image 4. Carcinome épidermoïde vulvaire apparu 3 mois après le début du traitement par vemurafenib.

3.2.1.6. Hyperkératose

L'hyperkératose est fréquente avec les anti-BRAF, comme nous l'avons vu avec la fréquence du syndrome mains pied. De même, la kératose pilaire, face externe des cuisses ou des bras était fréquente : elle touchait 46,9% des patients, mais peu d'entre eux s'en plaignaient. D'autres zones comme les mamelons pouvaient également devenir hyperkératosiques (25% des patients). Un patient a développé une zone d'hyperkératose au niveau de sa cicatrice de greffe.



Image 5. Hyperkératose des mamelons apparue 2 mois après le début du traitement par LGX818 chez un patient présentant également une kératose pilaire et une hyperkératose plantaire.

3.2.1.7. Hypodermite

Une hypodermite est survenue chez 4 des patients, de grade 2 dans deux cas. Elle était sous la forme d'un nodule unique, ou bien multiples. Les nouures étaient localisées préférentiellement sur les jambes, mais pouvaient également atteindre les membres supérieurs. Dans 1 cas, cette hypodermite s'accompagnait de symptômes : pics fébriles pouvant aller jusqu'à 40°C, douleur nécessitant la prise d'anti inflammatoires. Une corticothérapie générale a alors été prescrite, avec un effet bénéfique sur les poussées d'hypodermite. On constatait cependant une corticodépendance à 15mg/jrs. Une baisse de posologie du vemurafenib à 3x2cp/jr a été nécessaire. Il n'y a pas eu de prélèvement histologique sur ces lésions.



Image 6. Hypodermite bilatérale chez une patiente sous vémurafenib. Les lésions sont apparues dès le 1^{er} mois de traitement, atteignaient également les membres supérieurs et étaient associées à des poussées fébriles jusqu'à 40°. Elles ont nécessité une baisse de posologie du vemurafenib après 5 mois de traitement.

3.2.1.8. La photosensibilité

Il s'agit d'un effet secondaire bien connu du vemurafenib, alors que ce n'est pas rapporté avec le dabrafenib, avec un érythème apparaissant dès les premières expositions solaires même minime. Les patients étaient tous informés avant de débuter le traitement d'éviter au maximum les expositions solaires, de porter un chapeau et des vêtements couvrant et bien sûr d'appliquer régulièrement une protection solaire efficace. Malgré ces conseils préalables, 17 patients ont présenté des réactions de photosensibilité : elle était de grade 2 ou 3 chez quatre patients.

3.2.1.9. La xérose

Huit patients ont rapporté une xérose de grade 1, associée dans 3 cas à un prurit modéré. L'application quotidienne d'émollients permettait une amélioration des symptômes.

3.2.1.10. L'éruption cutanée

Quatre patients ont présenté un rash maculo-papuleux, il était de grade 2 dans 3 cas. Il atteignait préférentiellement le visage et le tronc, avec un aspect desquamatif. Il a persisté jusqu'à 7 mois de traitement chez un patient. Dans un cas il était associé à une fièvre à 39,7° et une cytolyse hépatique à 3 fois la normale. L'éruption concernait 70% de la surface corporelle. Il n'y avait pas d'hyperéosinophilie. Il n'y a pas eu de biopsie cutanée effectuée. Le diagnostic de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a été écarté et le traitement a été repris après 3 semaines d'arrêt, à la posologie de 3x2cp/j, sans

récidive de l'éruption. Dans un autre cas, une baisse de posologie du vemurafenib à 1440mg a été nécessaire.

Au total, le suivi régulier des patients a permis de décrire les effets secondaires cutanés au cours du temps. Ils sont apparus rapidement, puisqu'ils étaient présents dès le 1^{er} mois de traitement, sauf pour l'alopecie. Deux patients ont vu leurs naevus se modifier dès le 1^{er} mois, dont un s'étant transformé en mélanome de type SSM en 15 jours de traitement. Il est intéressant de constater que les carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes n'étaient observés que dans les 5 premiers mois de traitement. Les autres tumeurs kératinocytaires comme les papillomes étaient précoces et n'apparaissaient plus au delà de 4 mois, mais pouvaient être cependant constatées au cours de consultations ultérieures car en général laissées en place du fait de leur bénignité. Une patiente a développé un nouveau papillome après 11 mois de traitement par vemurafenib. Le syndrome mains pieds était également précoce, puisqu'environ 40% des patients en sont atteints à 1 mois, avec la même proportion à 6 mois. Un de nos patients présentait toujours un SMP grade 2 à 11 mois de traitement. De même la photosensibilité ne semblait pas être atténuée dans le temps. Enfin, les modifications des cheveux sont constatées tout au long du traitement, même très tardivement, puisque la repousse après alopecie se fait toujours avec une texture modifiée.

Effets secondaires	Médiane (en semaine)
Papillomes	4
SMP grade 1	4
SMP grade 2	8
CE	12
Modification des phanères	8
Hyperkératose	4
Hypodermite	6
Modification des naevus	6

Tableau 7. Médiane d'apparition des principaux effets secondaires cutanés en semaines.

3.2.2. Evaluation du retentissement psychologique

Sur les 32 patients ayant reçu un traitement par anti-BRAF et inclus dans le protocole SKIN TARGET, 22 d'entre eux ont répondu au questionnaire psychologique et ont bénéficié d'un entretien avec la psychologue du service. Les variations du nombre de patients ayant rempli

le questionnaire à chaque temps correspondaient aux patients sortis de l'étude pour progression ou pour décès. De même, tous les patients ne remplissaient pas le questionnaire à chaque temps d'évaluation. Cela dépendait de leur temps d'attente à la consultation, de leur volonté et de leur disponibilité. Ainsi, le recueil de données concernant les scores de qualité de vie à chaque temps d'évaluation est très irrégulier.

3.2.2.1. Le DLQI

Le questionnaire DLQI remis au patient avait pour but d'évaluer l'impact sur la qualité de vie des différents symptômes dermatologiques ressentis dans les 15 jours précédents. Les questions abordées étaient les suivantes :

1. Votre peau vous a t'elle démangée, fait souffrir ou brûlée ?
2. Vous êtes vous senti gêné ou complexé par votre problème de peau ?
3. Votre peau vous a gêné pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou jardiner ?
4. Votre problème de peau vous a influencé dans le choix des vêtements que vous portiez ?
5. Votre problème de peau a affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?
6. Vous avez eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?
7. Votre problème de peau a rendu difficile vos relations avec votre conjoint, vos amis proches ou votre famille ?
8. Votre problème de peau a rendu votre vie sexuelle difficile ?
9. Le traitement utilisé pour votre peau a t'il posé un problème ?

3.2.2.2. Calcul de l'impact sur la qualité de vie

D'après les scores de qualité de vie obtenus dans les questionnaires remplis aux différents temps d'évaluation, nous avons calculé un impact sur la qualité de vie d'après les seuils d'interprétation d'Augustin et al ⁴¹. C'est le score maximal obtenu pour chaque patient sur les différents temps d'analyse qui a été pris en compte.

Nous présentons ici l'impact maximal ressenti par le patient au cours de son traitement par anti-BRAF, tous temps confondus. Dix patients (45,5%) ont eu un score compris entre 6 et 20, correspondant à un impact modéré ou important des ES sur leur qualité de vie : 8 d'entre eux (36,4% des patients) rapportaient un impact important du traitement par anti-BRAF

(figure 7). La moyenne d'âge de ces patients était de 50,4 ans, avec une durée moyenne de traitement par anti-BRAF de 7,6 mois. Cinq d'entre eux étaient traités par vemurafenib, 3 par LGX818 et un par dabrafenib.

Il n'a pas été possible de démontrer une aggravation de la qualité de vie au cours du temps compte tenu du nombre de données manquantes.

% de patients

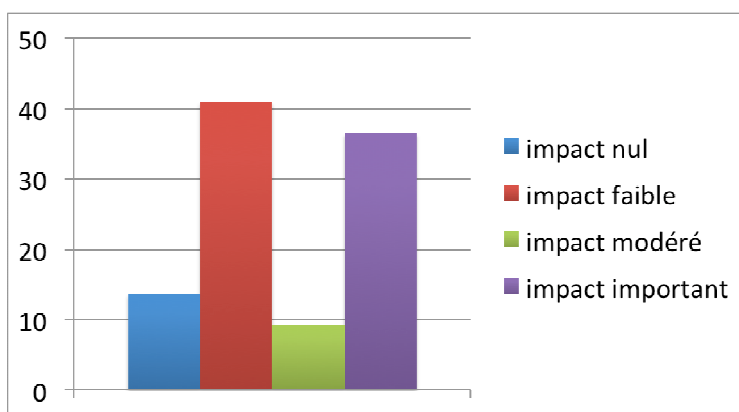


Figure 7. Impact moyen sur la qualité de vie chez 22 patients sur 1 à 13 mois de suivi.

3.2.2.3. Les effets secondaires rapportés par les patients et leur lien avec la qualité de vie.

Nous avons également étudié la répartition des effets secondaires cutanés rapportés par les patients en fonction de l'impact ressenti. Au sein du questionnaire, les patients devaient rapporter les différents symptômes ressentis au cours du dernier mois. Les symptômes dermatologiques concernés étaient : le prurit, la modification et la chute des cheveux, la pousse des poils, l'éruption type acné, la sécheresse de la peau, les crevasses, la modification et l'inflammation des ongles et l'inflammation des paumes et des plantes.

Nous avons couplé ces résultats à ceux obtenus grâce aux CRF au cours des consultations de suivis : en effet ces derniers apportaient des informations telles que le grade de l'effet secondaire, mais également la présence de certaines toxicités non mentionnées dans les questionnaires psychologiques.

Les démangeaisons, modification de texture et chute des cheveux étaient plus fréquents chez les patients avec un impact important que chez les patients avec un impact faible ou nul (tableau 9). En revanche, il y avait autant de patients présentant une inflammation des

paumes et des plantes et qui rapportaient un impact faible ou important sur leur qualité de vie. On peut supposer que la différence d'impact du SMP était liée au grade puisqu'il était de grade 2 chez 3/6 patients avec un impact important et 0/6 chez ceux avec un impact faible. Ces données ont été obtenues grâce aux CRF et non au sein même des questionnaires remplis par les patients eux même. La xérose était de fréquence égale chez les patients avec un impact faible ou important sur la qualité de vie, car présente chez 6/22 patients. Elle est de grade 1 dans les 2 cas et n'avait donc probablement pas d'impact direct sur la qualité de vie.

Ainsi, d'après le questionnaire, les effets secondaires ayant le plus d'impact sur la qualité de vie étaient le SMP 2, la chute de cheveux avec modification de texture et les démangeaisons.

Symptômes	N = 22 (%)	Impact sur la qualité de vie chez ces patients			
		Impact nul	Impact faible	Impact modéré	Impact important
Démangeaison	9 (40,9)	0 (0)	2 (9,1)	2 (9,1)	5 (22,7)
Modification texture des cheveux	8 (36,4)	0 (0)	3 (13,6)	1 (4,5)	5 (22,7)
Chute des cheveux	9 (40,9)	0 (0)	2 (9,1)	1 (4,5)	6 (27,3)
Sécheresse cutanée	8 (36,4)	1 (4,5)	6 (27,3)	1 (4,5)	6 (27,3)
Crevasses	4 (18,2)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	3 (13,6)
Modification, inflammation des ongles	5 (22,7)	0 (0)	3 (13,6)	0 (0)	2 (9,1)
Inflammation des paumes et plantes	13 (59)	0	6 (27,3)	1 (4,5)	6 (27,3)

Tableau 9. Répartition des symptômes en fonction de l'impact sur la qualité de vie chez 22 patients d'après les questionnaires.

Symptômes	N = 22 (%)	Impact sur la qualité de vie chez ces patients			
		Impact nul	Impact faible	Impact modéré	Impact important
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Photosensibilité	50%	2 (9)	3 (13,6)	2 (9)	4 (18,2)
Grade 2/3	22,7	0 (0)	2 (9)	0 (0)	3 (13,6)
papillomes	81,8	2 (9)	8 (36,4)	2 (9)	6 (27,3)
CE/KA	31,8	0 (0)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,6)
Modification des cheveux	36,4	1 (4,5)	4 (18,2)	1(4,5)	2 (9)
Alopécie	45,5	1 (4,5)	2 (9)	1(4,5)	6 (27,3)
Grade 2	4,5	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)
xérose	22,7	1 (4,5)	2 (9)	1 (4,5)	2 (9)
SMP	50	1 (4,5)	4 (18,2)	2 (9)	4 (18,2)
Grade 2/3	18,2	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	3 (13,6)
Rash folliculaire	27,3	0 (0)	2 (9)	0 (0)	4 (18,2)
Hypodermite	13,6	0 (0)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)

Tableau 10. Répartition des symptômes en fonction de l'impact sur la qualité de vie chez 22 patients d'après les CRF.

En analysant les données cliniques obtenues grâce aux CRF, on constatait que les symptômes les plus fréquents chez les patients avec un impact important sur la qualité de vie étaient les papillomes, l'alopécie (27,3%), la photosensibilité, le SMP et le rash folliculaire (18,2%) (tableau 10).

La différence de fréquence entre les groupes était constatée essentiellement pour l'alopécie (27,3% dans le groupe impact important vs 9% dans le groupe impact faible) et le rash folliculaire (18,2% vs 9%).

Concernant le syndrome mains pied, on retrouvait le rôle du grade puisqu'il y avait plus de patients avec un SMP grade 2 dans le groupe impact important (13,6% vs 4,5%) alors que la fréquence du symptôme était la même (18,2%).

4. DISCUSSION

4.1. Étude d'un grand échantillon de patients

Cette étude des toxicités cutanées liées aux chimiothérapies dans un grand centre anti-cancéreux a permis d'avoir une vision globale de la répartition de ces effets secondaires. Comme nous l'avons constaté, ceux-ci sont fréquents.

Il existe donc une demande importante, car la majeure partie de ces patients sont adressés en consultation spécialisée, à la demande de leur oncologue référent, ou encore à leur propre demande. Cela soulève l'importance d'une consultation spécialisée pour mieux répondre aux attentes des patients et de leur médecin référent qui se sentent parfois démunis devant ces toxicités.

En effet, même si les oncologues sont globalement au courant des effets secondaires cutanés, une prise en charge spécialisée est souvent nécessaire. Or, peu de centres disposent de consultations spécifiques, alors que nos résultats font état d'une demande importante ce qui amène à une négligence ou une mauvaise prise en charge alors que celle-ci est bien codifiée. Concernant les chimiothérapies classiques, même si leurs effets secondaires sont connus, la prise en charge peut, elle aussi bénéficier d'une prise en charge spécialisée, comme par exemple pour l'information et la prévention de l'alopecie ⁴⁸, de la toxicité unguéale des taxanes ⁴⁹, ou encore la prise en charge du syndrome mains pieds de la capecitabine ⁵⁰.

Cette analyse a également permis de mettre en évidence le rôle de ces effets secondaires dermatologiques dans les interruptions thérapeutiques. On sait déjà qu'il faut être vigilant sur certains effets secondaires comme les mucites, les diarrhées ou encore les cytopénies, qui sont fréquemment responsables de pauses voir d'interruptions thérapeutiques définitives. Ceci est moins évident avec les atteintes dermatologiques qui sont souvent au second plan, alors qu'elles remettent parfois en cause le bon déroulement du traitement.

Au total, toute chimiothérapie classique, ou thérapie ciblée, reste très pourvoyeuse de toxicités cutanées qui même si elles peuvent être prévenues pour certaines, sont souvent importantes et fréquentes. Ainsi une consultation orientée, menée par un dermatologue sensibilisé au problème des toxicités cutanées des chimiothérapies permet dans un centre anti cancéreux ou dans les hôpitaux où la prise en charge de cancers est importante, de

prévenir et traiter ces toxicités et ainsi améliorer le confort du patient et le déroulement de son traitement anti cancéreux.

4.2. Étude prospective SKIN TARGET

4.2.1. Analyse des résultats cliniques

4.2.1.1. Comparaison avec les données de la littérature

Il s'agit d'une des premières études prospectives des effets secondaires cutanés des anti-BRAF sur une large cohorte de patients avec évolution dans le temps de ces toxicités. Tous les patients ont présenté au moins un effet secondaire cutané. De nombreuses études ont été effectuées afin d'évaluer le profil de tolérance des anti-BRAF ⁵¹, mais peu d'entre elles ont été effectuées de manière prospective avec étude du profil évolutif de ces toxicités ³⁸. Les patients n'étaient pas vus par le même dermatologue à chaque consultation, ce qui peut être un inconvénient si les symptômes ne sont pas gradés de façon strictement identique, mais aussi un avantage car la description ne repose pas sur un observateur unique. De même, certains patients n'ont pas été photographiés ou n'ont pas rempli le questionnaire psychologique de façon systématique à chaque visite, car ils n'en avaient pas le temps.

Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés étaient les papillomes (81,25%), le SMP (59,4%), la photosensibilité (53,12) et le rash folliculaire (46,9%). Ces données correspondent aux données de la littérature, avec cependant une modification des naevus plus fréquente dans notre étude que dans l'article de Boussebart et al (25% vs 10%), une modification des cheveux et une xérose moins fréquents (31,25 vs 45 et 25 vs 33 respectivement) (tableau 11).

Notre étude ayant porté sur plusieurs mois, nous avons voulu étudier le profil évolutif de certains symptômes, en nous focalisant sur les patients qui avaient eu 6 mois au moins de suivi, ce qui permet d'observer que des effets secondaires pouvant être invalidants comme le SMP, la photosensibilité ou encore la modification de texture des cheveux sont durables sous traitement.

	notre étude		dabrafenib ⁵²		vemurafenib ⁵³		vemurafenib ³⁸	
Symptômes	N=32	%	N=92	%	N=520	%	N=42	%
SMP	19	59,4	25	27	8-10		25	60
Grade II/III	8	25	4	1			3	7,14
papillomes	26	81,25	14	15			33	79
Alopécie	12	37,5	11	12			7	16,6
CE	10	31,25	7	8	19-26		11	26
KA	5	15,6	2	2			6	14
prurit	3	9,4	9	10				-
Photosensibilité	17	53,12	1	1	35-63		22	52
Grade II/III	4	12,5	0	0			5	11,9
Rash folliculaire	15	46,9	-	-	64-75		23	55

Tableau 11. Les effets secondaires cutanés des anti-BRAF d'après différentes études.

4.2.1.2. La carcinogénèse sous vemurafenib

Les tumeurs kératinocytaires comme les papillomes verruqueux, les carcinomes épidermoïdes (CE) ou les kératoacanthome (KA) sont fréquents dans le cadre de thérapies par inhibiteurs de BRAF. Cependant, les CE qui sont vus dans le cadre de thérapies anti-BRAF sont différents des CE cutanés classiques. Leurs caractéristiques cliniques et histologiques sont proches de celles des KA et sont d'ailleurs souvent décrits comme des CE « kératoacanthome-like », avec un aspect cratériforme. Ils ne sont pas toujours localisés en zone photo exposée.

Les CE sont vus chez des patients traités par du vemurafenib et dabrafenib, mais plus fréquemment chez les patients sous vemurafenib (18% vs 8%) ²⁶. Le sorafenib, un inhibiteur multikinase avec une activité anti pan-RAF, induit également le développement de CE ou KA. Cet effet secondaire est moins fréquent qu'avec le vemurafenib (6 à 7% vs 20 à 30%), et apparaît après plusieurs mois de traitement, alors que sous vemurafenib, les lésions cancéreuses peuvent apparaître en quelques semaines. On sait également qu'il a une faible activité contre les cellules mutées BRAF V600E. Le sunitinib par contre, qui cible plusieurs des mêmes kinases que le sorafenib, mais pas la voie RAF, n'entraîne pas le développement de CE ou KA. De même, les autres thérapies ciblées comme les anti-EGFR, les inhibiteurs de mTOR ou encore l'imatinib, n'induisent pas le développement de ces lésions cancéreuses.

On peut donc supposer que celles-ci sont liées à l'inhibition de RAF, puis qu'elles ne sont pas constatées lors du blocage de PDGFR, FLT3 ou VEGFR⁵⁴.

On sait maintenant que les inhibiteurs de RAF induisent une activation paradoxale de la voie des MAPK dans les cellules sauvages (non mutées BRAF), entraînant une augmentation de la prolifération des kératinocytes. L'hypothèse principale est que la fixation de l'anti-BRAF à BRAF, entraîne une dimérisation de BRAF et CRAF, dépendante de RAS avec activation de la voie dépendante de CRAF. Cette hypothèse requiert une mutation activatrice de RAS. Un autre modèle a été proposé dans lequel la fixation de l'anti-BRAF à un des éléments des dimères BRAF/BRAF ou BRAF/CRAF entraîne la transactivation d'un des autres éléments du dimère, sous l'action de RAS. Dans ces deux modèles, l'activation de RAS nécessite une mutation préalable de RAS ou une activation d'un élément en amont⁵⁴. L'importance de la mutation de RAS dans la physiopathologie des CE sous vemurafenib a récemment été mise en évidence⁵⁵ : elle est plus fréquemment trouvée dans les CE et KA de patients traités par du vemurafenib (30%) et sorafenib (11%) comparé à ceux des groupes contrôle (3 à 30% dans la population générale). La mutation la plus fréquemment retrouvée est HRAS^{Q61L}. Il existe une activation paradoxale de la voie des MAPK dans des modèles murins porteurs de cette mutation et traités par du vemurafenib. Ces animaux développent des tumeurs plus rapidement quand ils sont traités par l'anti-BRAF que dans le groupe contrôle. L'anti-BRAF n'est pas un initiateur ni un promoteur de la carcinogénèse, mais il accélère la croissance des lésions porteuses de mutation HRAS : cette croissance est également bloquée par le traitement concomitant avec des anti-MEK. Des mutations ou activation de récepteurs de tyrosine kinase sont retrouvées dans 40% d'échantillons ou la mutation de RAS n'est pas retrouvée⁵⁵.

Le marquage au Ki67 et le marquage de la forme phosphorylée de ERK (pERK) sont augmentés dans les kératinocytes de patients traités par du sorafenib versus les patients traités par du placebo ⁵⁶. De même, le marquage de pERK est fortement positif dans les tumeurs kératinocytaires développées sous anti-BRAF. Cette prolifération kératinocytaire est également impliquée dans le développement des papillomes.

L'infection à HPV (Human Papilloma Virus) joue peut être un rôle : on sait que l'ADN de HPV est plus prévalent sur les zones photo exposées, à cause de l'immunosuppression liée aux UV, qui entraîne une augmentation de l'infection à HPV ⁵⁷. De même, la présence de

koilocytes et d'un marquage P16 positif des kératinocytes de lésions suggère un rôle potentiel de cette infection dans le développement de tumeurs³⁸. On sait également que l'infection à HPV est fortement liée à l'apparition de CE chez les patients transplantés et chez les patients atteints d'epidermodysplasie verruciforme⁵⁸. Plus récemment, une équipe a identifié la présence d'ADN de HPV dans 13% des CE ou KA de patients traités par du vemurafenib. A partir de modèle murins transgénique de CE induits par HPV (K14-HPV16), ils ont mis en évidence l'activation de la voie des MAPK sous l'influence d'un traitement par du vemurafenib, avec une augmentation de l'incidence des CE de 22% à 70%. 55% de ces CE étaient RAS sauvage, ce qui montre que l'infection à HPV, sous l'effet d'un traitement par du vemurafenib favorise la tumorigénèse dans des kératinocytes muté ou pas pour RAS⁵⁹.

Ainsi, une mutation préalable de RAS dans les kératinocytes (lié à une exposition solaire par exemple ou une infection virale), ajouté à l'activation paradoxale de la voie des MAPK et la phosphorylation de ERK via l'inhibition de RAF, serait alors suffisante pour le développement tumoral⁵¹. En l'absence de mutation de RAS, l'infection à HPV favorise alors la tumorigénèse. Ceci explique que les lésions se développent en quelques semaines, alors qu'il faut parfois plusieurs années avant l'apparition de CE chez les patients greffés.

Ces résultats ont également permis de pointer l'utilité d'utiliser des thérapies combinées associant des inhibiteurs de RAF et de MEK afin de limiter les toxicités^{55 60}.

4.2.1.3. Modification, apparition de naevus

Des modifications des naevus, avec changement de taille, de couleur, involution ou encore évolution tumorale ont été rapporté dans la littérature par plusieurs auteurs. Haenssle et al ont constaté la régression de naevus chez une patiente avec un syndrome des naevus dysplasiques, traitée par vemurafenib pour un mélanome métastatique. Les naevus ont été étudié en dermoscopie avant et 3 mois après le début de la thérapie: la plupart des naevus avaient disparu. Ceux ci présentaient initialement un aspect globulaire et papillomateux. En dermoscopie, il n'y avait pas de signe de régression^{61 62}.

Zimmer et al, ont également étudié l'apparition de naevus sous anti-BRAF, comme cela a déjà été constaté avec le sorafenib⁶³. Sur 19 patients, 10 nouveaux naevus sont apparus, avec une médiane de 17,5 semaines. 90% de ces naevus étaient dysplasiques. Le taux d'apparition de nouveaux naevus serait 10 fois inférieur à celui des kératoacanthomes ou

carcinomes épidermoïdes. Les modifications morphologiques étaient notées dès 2 semaines de traitement, et jusqu'à 42 semaines, avec apparition d'une pigmentation atypique. Ces naevus avaient un aspect réticulaire avant traitement ⁶⁴. On sait que la mutation V600E de BRAF induit une sénescence des mélanocytes ⁶⁵. Plusieurs équipes ont donc étudié la présence de cette mutation dans les naevus d'apparition récente ou modifiés sous traitement anti-BRAF : tous étaient BRAF sauvage ^{1 64 66 67}.

Zimmer et al, ont été les premiers à analyser par une approche systémique les mélanomes développés chez des patients sous anti-BRAF type I pour un mélanome métastatique porteur de la mutation V600E. Sur 19 patients, 11 ont développé un mélanome (57,9%): aucun ne présentait la mutation BRAF, alors que dans le groupe contrôle, 8 des 22 nouveaux naevus excisés, étaient mutés sur BRAF. L'expression de la cycline D1 et de la forme phosphorylée de AKT était supérieure dans les cellules tumorales ⁶⁴.

Une analyse en microscopie confocale de ces modifications a été effectuée par Debardieux et al : ceci a permis de montrer que des lésions bénignes en clinique, dermoscopie et microscopie confocale, développaient des modifications rapides sous anti-BRAF, montrant le rôle de cette thérapie dans l'évolution tumorale des lésions ⁶⁶.

L'activation de la voie de signalisation MEK-ERK peut être un des mécanismes de croissances des lésions mélanocytaires pré existantes. L'activation des autres voies telles que AKT et PI3K peut également jouer un rôle. ⁶⁴.

Ainsi, les modifications dans les lésions mélanocytaires pré existantes dépendent probablement du statut mutationnel somatique des naevus. Elles ne sont pas causées par une résistance secondaire aux anti-BRAF, mais probablement par l'activation paradoxale de la voie des MAPK dans les mélanocytes sauvages, entraînant l'up régulation de la cycline D1 ⁶⁴. Il n'y a pas de démonstration claire que les mélanomes survenant sous anti-BRAF soient liés à la transformation de naevus mutés pour RAS. D'autres mécanismes peuvent être en cause, comme la mutation NRAS, qui a été retrouvée dans un cas de mélanome apparu sous anti-BRAF ⁶⁴.

Dans notre étude, 25% des patients ont présenté une modification de leurs naevus, avec une médiane d'apparition de 6 semaines. Deux patients ont développé un mélanome : un est apparu sur un naevus pré existant, et l'autre est apparu *de novo*.

Ainsi, un examen clinique dermatologique complet doit être réalisé avant l'initiation d'une thérapie par anti-BRAF, avec surveillance régulière à chaque consultation. Des photographies cliniques ou dermoscopiques peuvent être utiles pour le suivi des modifications des naevus. Une exérèse doit être pratiquée dans le moindre doute. La prise en charge ultérieure avec reprise chirurgicale doit être évaluée selon le pronostic du patient.

4.2.1.4. Photosensibilité fréquente, déjà largement décrite

Dans certaines études, le taux de photosensibilité chez les patients est de 52- 55%, de grade II ou III dans 28% des cas^{68 69}. La dose érythémale minimale en UVA est diminuée dans 100% des cas, confirmant le mécanisme de phototoxicité UVA induit ⁷⁰. L'érythème apparaît pendant l'exposition et non après, comme dans l'érythème solaire, ce qui diffère des autres phototoxicités induites par les médicaments. En effet, les patients sous vemurafenib ont une augmentation de la concentration des porphyrines érythrocytaires qui vont induire une photosensibilisation à la lumière visible ⁶⁸. Dans notre étude, 53,1% des patients ont eu des épisodes de photosensibilité. Chez quatre patients elle était de grade II ou III.

4.2.2. Retentissement sur la qualité de vie

Les chimiothérapies ciblées, bien qu'ayant un profil de sécurité avéré, sont responsables de nombreux d'effets secondaires, notamment cutanés. Bien que ces derniers aient été largement décrits, leur effet sur la qualité de vie reste peu étudié alors que le traitement est souvent sur de longues périodes.

Rosen et al ont étudié sur une cohorte de 283 patients l'impact des effets secondaires dermatologiques en lien avec les thérapies ciblées et classiques, à partir de l'outil Skinindex-16 : les thérapies ciblées étaient associées à un moins bon score total et émotionnel que les thérapies classiques. Le rash lié aux anti-EGFR et le prurit étaient les principaux responsables ⁷¹. Skinindex-16 est un auto-questionnaire, spécifique de la qualité de vie en dermatologie, ayant été validé pour plusieurs atteintes dermatologiques, comme l'acné et le psoriasis. Il reprend des items cliniques comme la sensation de brûlure, le prurit, la douleur, mais également émotionnels, avec le sentiment de frustration, d'embarras, de gêne à cause de l'état cutané et enfin fonctionnels, comme l'impact sur le travail, les activités quotidiennes, les relations avec les autres.

Ozio et al ont étudié l'impact des toxicités cutanées des anti-EGFR sur le DLQI chez 16 patients : il était de modéré à fort chez 25% des patients ⁷². Le DLQI, bien que non parfaitement adapté aux situations tumorales, a l'avantage d'être rapide et facile à reproduire.

Sibaud et al ont développé un outil de mesure de qualité de vie associée au syndrome mains pieds, le HFS-14 (Hand Foot Syndrom). Il contient 14 items : huit en lien avec les mains, 5 pour les mains et les pieds et 3 en lien avec le domaine social. Sa validité clinique a été démontrée à travers sa corrélation avec le DLQI et le Skinindex-16 ⁷³.

Il a également été montré qu'il n'y a pas de relation stricte entre les évaluations faites par les patients et les cliniciens quand il s'agit de l'échelle de sévérité des effets secondaires ⁷⁴. Ainsi, la déclaration par les patients eux même des effets secondaires ressentis est une approche possible pour en optimiser la prise en charge.

Dans notre étude, 45,5 % des patients avaient un score entre 6 et 20, soit un impact de modéré à important sur leur qualité de vie. Huit d'entre eux (36.4%) avaient un impact important de ces toxicités cutanées, ce qui est supérieur aux résultats constatés par Ozio et al avec les anti- EGFR (25%) ⁷². On connaît cependant le profil très toxique sur le plan cutané des anti-EGFR : cette différence peut être liée aux patients mais également aux cancers sous-jacents.

L'évolution au cours du temps des scores de qualité de vie n'a pu être analysé compte tenu du nombre important de données manquantes. En effet, tous les patients ne remplissaient pas les questionnaires à chaque consultation. Il existe donc une forte disparité de réponse. On peut se demander si les patients ayant rempli le plus les questionnaires étaient ceux avec l'impact le plus fort : en effet chez les patients avec un impact important, la moyenne de questionnaires remplis était de 4,5 alors qu'elle est de 2,7 chez ceux avec un impact faible. L'impact sur la qualité de vie n'est pas toujours lié au nombre d'effets secondaires ou bien au grade de ceux ci comme on peut le voir dans les tableaux 9 et 10. Pour des symptômes identiques, le retentissement sur la qualité de vie peut être très différent. Ceci peut être lié au vécu du patient du traitement, qui est présenté comme une innovation médicale avec des perspectives thérapeutiques encore jamais atteintes, avec donc un effet sécurisant. De

même, l'intégration dans un protocole avec un suivi régulier peut avoir un effet rassurant pour le patient, ce qui mettrait alors les toxicités au second plan.

En parallèle de cette analyse de qualité de vie, nous avons étudié quels effets secondaires étaient présents chez les patients afin de déterminer lesquels pouvaient avoir le plus d'impact négatif sur la qualité de vie. Cette étude a porté sur les résultats issus des questionnaires, donc directement déclarés par les patients, et ceux constatés par les médecins au cours des consultations. Compte tenu du petit échantillon et du nombre de données manquantes, une analyse de corrélation entre l'impact ressenti et un effet secondaire donné n'a pas pu être effectuée. Nous nous sommes donc intéressés aux effets secondaires fréquents dans le groupe impact fort, et dont la fréquence est nettement supérieure à celle du groupe impact faible.

D'après les questionnaires, les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés chez les patients présentant un impact important sur leur qualité de vie étaient la chute des cheveux, la sécheresse cutanée et le SMP (27,3%). La sécheresse cutanée et le SMP avaient la même fréquence chez les patients rapportant un impact faible sur leur qualité de vie. Grâce aux CRF, nous avons pu mettre en évidence le rôle du grade dans le SMP : en effet il y a plus de grade 2 ou 3 chez les patients rapportant un impact important des toxicités sur leur qualité de vie que chez ceux ayant un impact faible (13,6% vs 4,5%). La sécheresse cutanée était de grade 1 dans les deux cas, donc n'a probablement pas d'impact direct sur la qualité de vie. L'alopécie est 3 fois plus fréquente dans le groupe « impact fort ». Cette donnée est confirmée par les CRF. D'autres effets cutanés semblent avoir un effet sur la qualité de vie, comme les démangeaisons qui sont plus fréquentes chez les patients avec un fort impact sur la qualité de vie (22,7% vs 9,1%). Les chiffres sont semblables pour le rash folliculaire, d'après les données des CRF. La photosensibilité, bien qu'invalidante au quotidien, ne semble pas avoir de lien sur la qualité de vie dans notre étude, puisque qu'elle est de fréquence proche entre les 2 groupes (18,2% et 13,6% dans les groupe impact important et faible respectivement).

4.2.3. Les limites de l'étude

Cette analyse est cependant limitée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les résultats des questionnaires sont limités aux items abordés, des toxicités comme la photosensibilité, le rash folliculaire ne sont pas abordés. Ce biais est limité grâce aux CRF où un maximum de toxicités est répertorié, mais ne peut donc pas être mis directement en lien avec le score de qualité de vie. De même le prurit n'est jamais rapporté dans les CRF alors qu'il semble bien présent d'après les questionnaires : ceci est lié au caractère déclaratif des questionnaires ; si le médecin ne s'intéresse pas au symptôme tel que le prurit ou bien que le patient ne pense pas à le rapporter, il peut alors manquer dans le relevé clinique. L'intérêt de cette étude est liée à son caractère prospectif, mais il existe de nombreuses données manquantes liées à l'inégalité de remplissage des questionnaires entre patients ce qui nous limite dans l'interprétation statistique des résultats et dans leur généralisation.

La perte importante en terme d'effectifs à chaque remplissage de questionnaire peut être liée à la fragilité des patients inclus, qui du fait de la gravité de leur maladie ont pu se dégrader sur le plan général ou bien développer des complications limitant leur disponibilité pour remplir le questionnaire.

De plus de nombreux patients sont sortis progressivement du protocole du fait de progression tumorale. L'échantillon présenté ici n'est également pas représentatif de la population suivie pour un mélanome dans un grand centre anti cancéreux, car plusieurs patients avaient refusé l'inclusion dans le protocole, ou bien accepté sans le remplissage des questionnaires et les entretiens psychologiques.

Cette étude reste cependant originale par son caractère prospectif et évolutif dans l'analyse des toxicités des thérapies ciblées, qui sont en plein essor. Le retentissement sur la qualité de vie de ces toxicités a été très peu étudiée et permet d'ouvrir des perspectives d'amélioration de suivi des patients et de leur prise en charge en ciblant les effets secondaires avec le plus d'impact.

En effet cette molécule est souvent prise au long cours (médiane de suivi de 6 mois dans notre étude, avec parfois des patients sous anti-BRAF depuis plus de 14 mois), dans une pathologie très sévère au stade métastatique et donc très angoissante pour les patients. Les effets secondaires cutanés des anti-BRAF sont fréquents, avec 100% des patients présentant

au moins une toxicité cutanée liée au traitement. Certains peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie c'est pourquoi il est essentiel d'améliorer leur prise en charge avec 4 axes : l'anticipation, la prévention, la détection et l'action.

Enfin, ceci permet d'envisager d'élargir l'évaluation du retentissement des toxicités cutanées à d'autres thérapies, grâce aux outils de recueil déjà validés comme le DLQI, le Skindex-16 ou le HFR-14.

CONCLUSION

A travers ce travail nous avons évalué l'importance des toxicités dermatologiques des chimiothérapies, classiques ou ciblées.

Bien que bien connues pour les plus anciennes, avec une prise en charge souvent bien codifiée, on constate qu'elles restent très fréquentes, donc difficilement prévenues, avec alors un impact sur le bon déroulement du traitement puisqu'elles sont fréquemment responsables d'interruptions thérapeutiques.

L'étude prospective SKIN TARGET a permis de compléter ces informations. Elle a démontré que 100% des patients traités développaient des manifestations cutanées, mais que ces effets secondaires étaient rarement responsables d'une interruption thérapeutique.

Cependant, leur impact sur la qualité de vie a pu être étudié et nous avons confirmé que cet impact est réel, même si les symptômes mis en avant ne sont pas toujours ceux auxquels on peut s'attendre du côté du médecin.

Ces résultats nous poussent à ne pas négliger cette altération de la qualité de vie et à poursuivre nos investigations afin de déterminer au mieux les effets secondaires en cause pour mieux les prévenir. Cette démarche fait partie intégrante des soins de support, dont on sait qu'elle est importante pour le vécu de la maladie par le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chapman, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516 (2011).
2. Huang, V. & Anadkat, M. Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatol Ther* 24, 401–410 (2011).
3. Lemieux, J., Maunsell, E. & Provencher, L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology* 17, 317–328 (2008).
4. Flory, S. M. *et al.* Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother* 33, 584–586 (1999).
5. Mizumoto, M. *et al.* Frequency and characteristics of docetaxel-induced radiation recall phenomenon. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 1187–1191 (2006).
6. Burdon, J., Bell, R., Sullivan, J. & Henderson, M. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. *JAMA* 239, 931 (1978).
7. Lipworth, A. D., Robert, C. & Zhu, A. X. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 77, 257–271 (2009).
8. Saif, M. W. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 10, 159–169 (2011).
9. Bachmeyer, C. & Aractingi, S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin. Dermatol.* 18, 319–330 (2000).
10. Bachmeyer, C., Chaibi, P. & Aractingi, S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br. J. Dermatol.* 139, 354–355 (1998).
11. Bolognia, J. L., Cooper, D. L. & Glusac, E. J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J. Am. Acad. Dermatol.* 59, 524–529 (2008).
12. Marcoux, D., Anex, R. & Russo, P. Persistent serpentine supravenuous hyperpigmented eruption as an adverse reaction to chemotherapy combining actinomycin and vincristine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43, 540–546 (2000).
13. Chittari, K., Tagboto, S. & Tan, B. B. Cyclophosphamide-induced nail discoloration and skin hyperpigmentation: a rare presentation. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, 405–406 (2009).
14. Teresi, M. E., Murry, D. J. & Cornelius, A. S. Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer* 71, 2873–2875 (1993).

15. Goldfeder, K. L. *et al.* Ultraviolet recall reaction after total body irradiation, etoposide, and methotrexate therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56, 494–499 (2007).
16. Weger, W., Kränke, B., Gerger, A., Salmhofer, W. & Aberer, E. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 59, S4–6 (2008).
17. Abess, A., Keel, D. M. & Graham, B. S. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol* 139, 337–339 (2003).
18. English, J. C., 3rd, Toney, R. & Patterson, J. W. Intertriginous epidermal dysmaturation from pegylated liposomal doxorubicin. *J. Cutan. Pathol.* 30, 591–595 (2003).
19. Deslandres, M., Sibaud, V., Chevreau, C. & Delord, J. P. [Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol Spec No 1*, 16–24 (2008).
20. Schubbert, S., Shannon, K. & Bollag, G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7, 295–308 (2007).
21. Robert, C. *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 6, 491–500 (2005).
22. Hu, J. C., Sadeghi, P., Pinter-Brown, L. C., Yashar, S. & Chiu, M. W. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56, 317–326 (2007).
23. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299–305.
24. Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1221-1229.
25. I. Manousardis, S. Mavridou, S. Goerdts, M. Leverkus, J. Utikal. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J EADV* 2013, 27, 11-18.
26. Mattei, P. L. *et al.* Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Ann. Oncol.* 24, 530–537 (2013).
27. Adachi S, Yoshimura T, Matsuoka T, Okada K, Yasuda T, Kamei. Appearance of skin and nail toxicity in patients with breast cancer who underwent trastuzumab-containing chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011 Sep;38(9):1453-6.
28. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: 460—5.

29. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:514–7.
30. 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* 144, 886–892 (2008).
31. Anforth RM, Blumetti TC, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, Long GV, Fernandez-Peñas P. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1153-60.
32. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Low JA, Mackey HM, Yauch RL, Graham RA, Reddy JC, Hauschild A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2171-9.
33. Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, et al. Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 59-61.
34. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;
35. Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, Lawrence DP, Flaherty KT, Kimball AB. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Ann Oncol*. 2013 Feb; 24 (2):530-7.
36. Rodríguez-Murphy E, Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Pérez-Feliu A, López-Montenegro Soria MA, Camps-Herrero C [Cutaneous toxicity associated with cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer]. *Farm Hosp*. 2011 May-Jun;35(3):114-20.
37. Robert, C., Mateus, C., Spatz, A., Wechsler, J. & Escudier, B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J. Am. Acad. Dermatol*. 60, 299–305 (2009).
38. Boussemart, L. *et al*. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann. Oncol*. 24, 1691–1697 (2013).
39. Adachi, S. *et al*. [Appearance of skin and nail toxicity in patients with breast cancer who underwent trastuzumab-containing chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 38, 1453–1456 (2011).
40. Voilliot-Trotot, C. *et al*. [Adverse cutaneous effects and quality of life in patients treated with mTOR inhibitors for renal carcinoma]. *Ann Dermatol Venereol* 140, 353–362 (2013).
41. Augustin, M., Krüger, K., Radtke, M. A., Schwippl, I. & Reich, K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel)* 216, 366–372 (2008).

42. Joe, S., Woolley, M. E., Brown, G. K., Ghahramanlou-Holloway, M. & Beck, A. T. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory-II in Low-Income, African American Suicide Attempters. *J Pers Assess* 90, 521–523 (2008).
43. Vultur, A., Villanueva, J. & Herlyn, M. BRAF inhibitor unveils its potential against advanced melanoma. *Cancer Cell* 18, 301–302 (2010).
44. Anforth, R., Fernandez-Peñas, P. & Long, G. V. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol.* 14, e11–18 (2013).
45. Tomková, H. *et al.* Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 692–696 (2010).
46. Segart, S. & Van Cutsem, E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Oncol.* 16, 1425–1433 (2005).
47. Cowen, E. W. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56, 514–517 (2007).
48. Grevelman, E. G. & Breed, W. P. M. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann. Oncol.* 16, 352–358 (2005).
49. Gilbar, P., Hain, A. & Peereboom, V.-M. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 15, 143–155 (2009).
50. Son, H.-S., Lee, W. Y., Lee, W.-S., Yun, S. H. & Chun, H.-K. Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving capecitabine as adjuvant chemotherapy. *Yonsei Med. J.* 50, 796–802 (2009).
51. Chu, E. Y. *et al.* Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67, 1265–1272 (2012).
52. Ascierto, P. A. *et al.* Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 31, 3205–3211 (2013).
53. Lacouture, M. E. *et al.* Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 18, 314–322 (2013).
54. Robert, C., Arnault, J.-P. & Mateus, C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 23, 177–182 (2011).
55. Su, F. *et al.* RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 366, 207–215 (2012).
56. Hatzivassiliou, G. *et al.* RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 464, 431–435 (2010).

57. Forslund, O., Ly, H., Reid, C. & Higgins, G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br. J. Dermatol.* 149, 64–73 (2003).
58. Majewski, S. & Jablonska, S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. *Cancer Res.* 57, 4214–4216 (1997).
59. Holderfield, M. *et al.* Vemurafenib cooperates with HPV to promote initiation of cutaneous tumors. *Cancer Res.* (2014). doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1065-T
60. Manousaridis, I., Mavridou, S., Goerdt, S., Leverkus, M. & Utikal, J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27, 11–18 (2013).
61. Cohen, P. R., Bedikian, A. Y. & Kim, K. B. Appearance of New Vemurafenib-associated Melanocytic Nevi on Normal-appearing Skin: Case Series and a Review of Changing or New Pigmented Lesions in Patients with Metastatic Malignant Melanoma After Initiating Treatment with Vemurafenib. *J Clin Aesthet Dermatol* 6, 27–37 (2013).
62. Haenssle, H. A. *et al.* Dynamic changes in nevi of a patient with melanoma treated with vemurafenib: importance of sequential dermoscopy. *Arch Dermatol* 148, 1183–1185 (2012).
63. Bennani-Lahlou, M. *et al.* [Eruptive nevi associated with sorafenib treatment]. *Ann Dermatol Venereol* 135, 672–674 (2008).
64. Zimmer, L. *et al.* Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J. Clin. Oncol.* 30, 2375–2383 (2012).
65. Dhomen, N. *et al.* Oncogenic Braf induces melanocyte senescence and melanoma in mice. *Cancer Cell* 15, 294–303 (2009).
66. Debarbieux, S. *et al.* Second primary melanomas treated with BRAF blockers: study by reflectance confocal microscopy. *Br. J. Dermatol.* 168, 1230–1235 (2013).
67. Dalle, S., Poulalhon, N. & Thomas, L. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 365, 1448–1449; author reply 1450 (2011).
68. Gelot, P. *et al.* Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity. *Exp. Dermatol.* 22, 297–298 (2013).
69. Young, K., Minchom, A. & Larkin, J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF(V600E) mutation. *Future Oncol* 8, 499–507 (2012).
70. Dummer, R., Rinderknecht, J. & Goldinger, S. M. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N. Engl. J. Med.* 366, 480–481 (2012).

71. Rosen, A. C. *et al.* Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 14, 327–333 (2013).
72. Osio, A. *et al.* Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br. J. Dermatol.* 161, 515–521 (2009).
73. Sibaud, V. *et al.* HFS-14, a specific quality of life scale developed for patients suffering from hand-foot syndrome. *Oncologist* 16, 1469–1478 (2011).
74. Basch, E. *et al.* Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 7, 903–909 (2006).

ANNEXES

Annexe 1 : le compte rendu informatique standardisé



CRF TOXIDERMIE

Version 5.5 du 06/01/13

IDENTIFICATION	
Centre d'origine : IGR <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> préciser	Patient prospectif (cocher si oui) : <input type="checkbox"/>
Nom [][][][] Prénom [][][] Date de naissance (jj/mm/aaaa) ... [][][][][][][][][][]	
Sexe (masculin=1, féminin=2)..... [][]	N° dossier : [][][][][][][][][][][][][][][]
Phototype (1 à 6, voir Annexe 3, page 8)..... [][]	
Ethnie (caucasien=1, africain=2, maghrébin=3, asiatique=4, hispanique=5, métis=6)..... [][]	
<ul style="list-style-type: none"> • Si métis, indiquez l'origine ethnique des grands-parents : Grand-mère [][] Grand-père..... [][] 	
Taille (cm) [][][][]	

Date de consultation..... [][][][][] 20 [][][]
Si consultation dans le cadre d'un protocole d'essai clinique(*) :, si étude spécifique de toxidermie (précisez les noms) Type de cancer (voir Annexe 1 ci-dessous) [][][]

ANNEXE 1 : ORGANE ATTEINT PAR LE PRIMITIF			
1	Tumeur cérébrale	8	Ovaire
2	Colon-rectum	9	Œsophage
3	Estomac	10	ORL
4	Foie	11	Pancréas
5	Leucémie	12	Poumon
6	Lymphome	13	Prostate
7	Mélanome	14	Rein
15	Sein	16	Testicule
17	Thyroïde	18	Utérus col
19	Utérus corps	20	Vessie
21	Sarcome	22	Autre (indiquer).....

MÉDICAMENTS A VISEE ANTICANCEREUSE (pris durant le mois précédent ou en cours)					
Nom DCI ou code (1) en LETTRES CAPITALIS	Dose unités.	Voie (2)	Continu / en cures	Début du traitement	Fin du traitement

Le patient fume-t-il actuellement ? (oui=1, non=0)..... [][]

Si oui ou s'il a fumé, indiquez pendant combien d'années ? [][]

et combien de paquet - année ? [][]

Le patient consomme-t-il de l'alcool (alcool, bière, vin...) ? (non=0, parfois=1, régulièrement=2) [][]

(*) voir liste complète des essais thérapeutiques sur http://intranet.igr.fr/index.php?p_id=549

(1) indiquez le nom de la Dénomination Commune Internationale ou le code si médicament en test.

(2) voie d'administration : IV / per os / IM / SC / percutanée

Signature :

EXAMEN CLINIQUE



POUR LES FEMMES - STATUT HORMONAL

Avez-vous eu des grossesses ? (oui=1, non=0) Si oui, combien ?

Avez-vous subi une ovariectomie ? (oui=1, non=0) Si oui, à quel âge ?

Êtes-vous ménopausée ? (oui=1, non=0) Si oui, depuis quel âge ?

Si vous n'êtes pas ménopausée, êtes-vous en pré-ménopause (cycles irréguliers et bouffée de chaleur) ?
(oui=1, non=0, ne sais pas=2) Si oui, depuis quel âge ?

Si vous êtes en pré ménopause, êtes-vous sous traitement hormonal complémentaire ? (oui=1, non=0)

- Si oui, depuis combien de temps ? ans mois

Si vous êtes ménopausée, êtes-vous sous traitement hormonal de substitution ? (oui=1, non=0)

- Si oui, depuis combien de temps ? ans mois

Suivez-vous une contraception hormonale ? (oui=1, non=0)

- Si oui, depuis combien de temps ? ans mois

Nom du médecin : Patient vu en consultation=1 / hospitalisation=2

MÉDICAMENTS NON-ANTICANCEREUX EN COURS (sauf ceux prescrits pour la toxidermie) <i>EN LETTRES CAPITALES</i> code ATC* <i>nom DCI (si pas de code ATC)</i>		Prise Ponctuelle = 1 Chronique = 2 Intermittent = 3
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Statut OMS (voir Annexe 2 ci-dessous)

Poids (kg)

Au cours du dernier mois, type d'exposition UV (faible=1, moyen=2, fort=3)

Photoprotection (aucune=0, crème=1, vêtement=2, crème+vêtement=3)

Pays :

ANNEXE 2 : ECHELLE OMS

0	Activité normale sans restriction.
1	Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger.
2	Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et aité pendant moins de 50 % de son temps.
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

*voir la liste de tous les médicaments sur [\\srv-fs-01\dermato\Consultation\Toxidermie\code](#)

EXAMEN CLINIQUE



*indiquer la localisation, cinq au maximum :

(cuir chevelu=1, visage=2, membres sup.=3, membres inf.=4, tronc=5, mains=6, pieds=7, appareil génital=8, muqueuse buccale=9)

** indiquer le pourcentage de surface cutanée atteinte (<20%=1, 20-50%=2, 50-80%=3, >80%=4)

ATTEINTE CUTANÉE..... <input type="checkbox"/>	Grade	Site		
		Diffus (si >5 localisations) (oui=1, non=0)	Localisé (si ≤5 localisations) préciser(*)	% de surface cutanée atteinte (**)
• Si oui :	Annexe 4 page 8			
Folliculite : date d'apparition:				
• Papules.....				
• Pustules.....				
Pustules (hors folliculite).....				
Erythème (hors folliculite) :				
• Papuleux.....				
• Maculeux.....				
Eruption zone photoexposées.....				
Desquamation.....				
Erythème polymorphe.....				
Xérose.....				
Urticaire.....				
Télangiectasies.....				
Purpura :				
• Infiltré.....				
• Nérotique.....				
Hématome.....				
Angiomes.....				
Hyperkératose.....				
Bulles.....				
Pigmentation.....				
Pigment.punctiforme.....				
Dépigmentation.....				
Kystes :				
• Microkystes.....				
• Comédon.....				
Kystes inflammatoires.....				
Autres kystes.....				
Kératoacanthome nb.....				
Lésions de grattage.....				
Verrues.....				
Eczéma.....				
Oedème.....				
Autre, précisez :.....				

SYNDROME MAIN/PIED <input type="checkbox"/>																	
Grade CTC global (voir Annexe 4)..... <input type="checkbox"/>	<p style="text-align: center;">Cocher la localisation</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Main</td> <td style="text-align: center;">Pied</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Main	Pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Main		Pied															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
Date d'apparition <input type="checkbox"/>																	
Erythème.....																	
Desquamation.....																	
Hyperkératose.....																	
Halo inflammatoire.....																	
Bulles.....																	
Fissure / crevasse.....																	
Autre, précisez.....																	

ANOMALIE DES ONGLES <input type="checkbox"/>																					
unilatéral=1, bilatéral=2 <input type="checkbox"/>	<p style="text-align: center;">Cocher la localisation et rapportez le nombre de doigts</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Main / Nombre</td> <td style="text-align: center;">Pied / Nombre</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Main / Nombre	Pied / Nombre	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Main / Nombre		Pied / Nombre																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
Date d'apparition <input type="checkbox"/>																					
Paronychie / Bourgeon charnu.....																					
Pigmentation.....																					
Onycholyse.....																					
Hémorragies sous unguéales.....																					
Striations.....																					
Fragilité.....																					
Pousse accélérée.....																					
Pousse ralentie.....																					
Autres, précisez :																					

ANOMALIE DES MUQUEUSES <input type="checkbox"/>																	
date d'apparition:	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Cocher</td> <td style="text-align: center;">Grade CTC</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Cocher	Grade CTC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocher		Grade CTC															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
Chéilite <input type="checkbox"/>																	
Mucite buccale <input type="checkbox"/>																	
Si oui, ulcérations.....																	
Gengivite..... <input type="checkbox"/>																	
Génitale..... <input type="checkbox"/>																	
Conjonctives oculaires..... <input type="checkbox"/>																	
Autre, précisez..... <input type="checkbox"/>																	

EXAMEN CLINIQUE



ANOMALIE DE LA REPARTITION DES GRAISSES.....

Date d'apparition.....

Type d'anomalie : En plus = 1, En moins = 2

Lypodystrophie (oui=1, non=0)

Répartition des graisses : Gynoïde = 1, Androïde = 2

*indiquer la localisation, cinq au maximum :
(cuir chevelu=1, visage=2, membres sup.=3, membres inf.=4, tronc=5, mains=6, pieds=7, appareil génital=8, muqueuse buccale=9)

SIGNES FONCTIONNELS <input type="checkbox"/> <i>EN RAPPORT AVEC L'ATTEINTE DERMATOLOGIQUE</i>	Grade CTC	Localisation (*)	Echelle
Date d'apparition :	(Voir Annexe 4)		entre 1 et 10
Prurit..... <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
Douleur..... <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
Dysesthésie <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

Cocher si oui :

Prise de photo standard

Prise de photo biométrique

Mesures biocutanées.....

Prélèvement bactériologique

Biopsie.....

Toxidermie (non=0, oui=1, ne sais pas=2)

Drogue(s) anti-canc. <i>RAPPORTEZ CELLES DE LA PAGE 1</i>	Imputabilité	Modification dose	Si modification de la dose :	
			Nouvelle dose (unité / temps)	Date de la modification / Date de l'arrêt
.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/>	Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Diminution <input type="checkbox"/> Reprise <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/>	Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Diminution <input type="checkbox"/> Reprise <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Le patient sera revu dans semaine(s).

Evaluation globale de la Toxidermie depuis la précédente consultation :

1=Guérison/Disparition
2=Amélioration
3=Stable
4=En aggravation
5=Evolution variable selon les symptômes.....

PRESCRIPTIONS



PRESCRIPTIONS <small>POUR LA TOXIDERMIE</small> <input type="checkbox"/>	Nom DCI	Action	
Si oui :	<i>EN LETTRES CAPITALES</i>	Locale	Systémique
Antibiotique local Clindamycine <input type="checkbox"/> Acide fucidique <input type="checkbox"/> Metronidazole <input type="checkbox"/> Erythromycine <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>		X X X X	
Antibiotique systémique Erythromycine <input type="checkbox"/> Doxycycline <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>			X X X
Rétinoïdes <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticoïdes locaux* <input type="checkbox"/> <small>*localisation :</small> <input type="checkbox"/> <small>cuir chevelu=1, visage=2, membres sup.=3, membres inf.=4, tronc=5, mains=6, pieds=7, appareil génital=8, muq. buccale=9</small>		X X X	
Corticoïde systémique <input type="checkbox"/>			X
Emollient <input type="checkbox"/>		X	
Kératolytiques (salicylés, urée ≥ 10%...) <input type="checkbox"/>		X	
Antiseptique <input type="checkbox"/>		X	
Antihistaminique <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nitrate d'argent <input type="checkbox"/>		X	
Acide trichloracétique <input type="checkbox"/>		X	
Phenol <input type="checkbox"/>		X	
Photoprotection <input type="checkbox"/>		X	
Autres <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaire (facultatif) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ANNEXE 3 : PHOTOTYPES

Phototype 1	réaction au soleil : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil. type : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux
Phototype 2	réaction au soleil : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil type : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs
Phototype 3	réaction au soleil : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement type : peau claire, cheveux blonds ou châtain
Phototype 4	réaction au soleil : attrape peu de coups de soleil, bronze bien type : peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés
Phototype 5	réaction au soleil : a rarement des coups de soleil, bronze facilement type : peau foncée, yeux foncés
Phototype 6	réaction au soleil : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil type : peau noire

ANNEXE 4 : TOXICITÉ CUTANÉE

(NCI-CTCAE v4.02, http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.02_2009-10-13_GuidanceReference_8.5x11.pdf)

GRADE (diécs = grade 5)	1 (Léger)	2 (Modéré)	3 (Sévère)	4 (Pronostic vital)
Alopécie / Dépilation	< 50%	> 50%	-	-
Chéilite	Asymptomatique	Symptomatique modéré avec retentissement sur iADL*	Symptomatique sévère avec retentissement sur s.c.ADL**	-
Douleur	Douleur légère ou localisée	Douleur modérée avec retentissement sur iADL	Douleur sévère avec retentissement sur s.c.ADL	-
Dysesthésie	Asymptomatique	Altération sensorielle modérée avec retentissement sur iADL	Altération sensorielle sévère avec retentissement sur s.c.ADL	-
Eruption photoinduite	Exanthème indolore et/ou < 10% corps	Exanthème douloureux 10 - 30% corps	> 30% corps et/ou Décollement bulleux et/ou antalgie nécessaire	pronostic vital
Exanthème maculo-papuleux ; Rash acnéiforme	< 10% corps	10 - 30% corps, avec retentissement sur iADL	> 30% corps, avec retentissement sur s.c.ADL	pronostic vital
Hypo-/Hyperpigmentation	< 10% corps	> 10% corps	-	-
Mucite buccale	Asymptomatique	Douleur modérée, sans retentissement sur alimentation orale.	Douleur sévère, avec retentissement sur alimentation orale.	pronostic vital
Ongles (périonyxis, paronychies, coloration, perte...)	Asymptomatique	Symptomatique, avec retentissement sur iADL	-	-
Prurit	Léger ou localisé	Intense ou diffus ; Intermittent ; avec retentissement sur iADL	Intense ou diffus ; permanent, insomniant, avec retentissement sur s.c.ADL	-
Syndrome Main-pied	Erythème ou altérations minimales indolores	Altérations cutanées douloureuses, avec retentissement sur iADL	Altérations cutanées très douloureuses, avec retentissement sur s.c.ADL	-
Télangiectasies	< 10% corps	> 10% corps	-	-
Toxicodermie bulleuse	< 10% corps	10% - 30% corps, pas d'atteinte muqueuse, avec retentissement sur iADL	> 30% corps, atteinte muqueuse, avec retentissement sur s.c.ADL (ou Stev.-John, <10% corps)	pronostic vital (ou Lyell)
Urticaire	< 10% corps	10 - 30% corps, traitement oral requis	> 30% corps, traitement I.V. requis	-
Xérose	Asymptomatique	Symptomatique avec retentissement sur iADL	Avec retentissement avec retentissement sur s.c.ADL	-

* iADL : « instrumental » ADL = tâches domestiques (ménage, cuisine, courses...)

ADL : activités de la vie quotidienne.

** s.c.ADL : « self care ADL » = hygiène quotidienne, alimentation, transferts lit-fauteuil...

Résumé :

Les chimiothérapies sont pourvoyeuses de nombreux effets secondaires dermatologiques souvent responsables de douleurs, de préjudices esthétiques, avec un retentissement sur la prise en charge de la maladie car nécessitant parfois une interruption thérapeutique, mais aussi sur la qualité de vie.

Méthode : Nous avons analysé dans un grand centre anti-cancéreux, chez 607 patients, la répartition des effets secondaires dermatologiques en lien avec des chimiothérapies classiques et des thérapies ciblées, et leur impact sur le traitement. Dans un second temps, avec l'étude SKIN TARGET, nous avons étudié sur 32 patients traités pour un mélanome métastatique, les toxicités cutanées des anti-BRAF ainsi que leur retentissement sur la qualité de vie.

Résultats : Les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient l'atteinte cutanée (77,3%), l'anomalie des cheveux (39%), l'anomalie des ongles (38,7%) puis l'atteinte palmo-plantaire (35,3%). Ces toxicités étaient responsables dans 10,4% des cas d'une interruption définitive de traitement. Les principales toxicités cutanées des anti-BRAF étaient les papillomes (81,3%), le syndrome mains pieds (SMP) (59,4%), la photosensibilité (53,1 %) et le rash folliculaire (46,9%). Huit patients (36,4%) rapportaient un impact important sur leur qualité de vie, principalement lié au SMP de grade 2, à l'alopecie et aux démangeaisons.

Conclusion : Les toxicités cutanées des chimiothérapies sont fréquentes et ont un retentissement à la fois sur le bon déroulement du traitement, mais également sur la qualité de vie des patients. Ces résultats nous poussent à ne pas négliger cette altération de la qualité de vie et à poursuivre nos investigations afin de déterminer au mieux les effets secondaires en cause pour mieux les prévenir.

Mots clés : toxicités cutanées, anti-BRAF, qualité de vie.

Summary:

Chemotherapies are responsible for cutaneous side effects, causing pain, aesthetic prejudice, and sometimes resulting in drug disruption and quality of life changes.

Methods: Firstly, we studied the repartition of these cutaneous toxicities caused by cytotoxic agent and targeted therapy on 607 patients treated in a national cancer institute, and their impact on drug disruption. Secondly, within the SKIN TARGET study, we analysed anti-BRAF cutaneous side effects and their impact on quality of life on 32 patients, treated for a metastatic melanoma.

Results: The most frequently observed cutaneous side effects were skin reaction (77,3%), hair changes (39%), nail toxicity (38,7%) and palmo-plantar toxicity (32,25%). There were responsible for a definitive drug disruption for 10,4% patients. The most common cutaneous side effects for patients treated with anti-BRAF were verrucous papillomas (79%), hand-foot skin reaction (HFR) (59,4%), photosensitivity (53,1%) and hyperkeratotic perifollicular rash (46,9%). Eight patients (36,4%) reported an important impact on quality of life, mainly due to HFR grade 2, alopecia and pruritus.

Conclusion: Chemotherapies cutaneous side effects are frequent and have an impact on treatment course and patients' quality of life. We shall pay attention to these results and continue our investigations in order to better determine which side effects have an impact on quality of life and better prevent them.

Key words: cutaneous toxicities, anti-BRAF, quality of life.