HAL
open science

Effets secondaires cutanés des traitements anti-angiogéniques : Sorafénib, Sunitinib, et Bévacizumab. Mise au point sur les réactions acrales.

Pauline Caquelin-Guyot

▶ **To cite this version:**

Pauline Caquelin-Guyot. Effets secondaires cutanés des traitements anti-angiogéniques : Sorafénib, Sunitinib, et Bévacizumab. Mise au point sur les réactions acrales.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733700

HAL Id: hal-01733700

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733700

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I
2010

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Pauline CAQUELIN-GUYOT

Le 25 octobre 2010

EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES TRAITEMENTS

ANTI-ANGIOGENIQUES : SORAFENIB, SUNITINIB, ET BEVACIZUMAB.

MISE AU POINT SUR LES REACTIONS ACRALES

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ	Président
Monsieur le Professeur T. CONROY	Juge
Madame le Professeur A. BARBAUD	Juge
Monsieur le Docteur L. GEOFFROIS	Juge
Madame le Docteur F. GRANEL-BROCARD	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION
1ère sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

PROFESSEURS ASSOCIÉS
Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service, et vous nous avez transmis votre passion pour la dermatologie avec enthousiasme et bienveillance. Nous vous remercions de nous avoir transmis votre expérience avec dynamisme.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grande reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Professeur de Cancérologie Clinique

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Mademoiselle le Professeur Annick Barbaud

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

En travaillant à vos côtés, nous avons pu découvrir la dermato-allergologie de manière ludique, en aiguisant notre curiosité scientifique. Vous nous avez appris la rigueur dans le travail, grâce à votre grand sens de la pédagogie, vos conseils et remarques pertinentes ont toujours été pour nous d'une aide précieuse.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grande reconnsaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Lionnel GEOFFROIS

Chef du Département d'Oncologie Médicale du Centre Alexis Vautrin

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre accompagnement et vos conseils avisés dans l'élaboration de ce travail. Nous avons pu apprécier votre sympathie, et vos compétences lors de cette étude mais également lors des réunions de concertation pluridisciplinaire, témoignant de la complémentarité de nos deux disciplines.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Florence GRANEL-BROCARD

Praticien Hospitalier en dermatologie

Tu nous fais l'honneur de juger ce travail.

Tes conseils et ton soutien dans l'élaboration de cette étude ont été d'une aide précieuse. Nous te remercions pour ces années à tes côtés qui ont été un réel enrichissement. Ta disponibilité, ta gentillesse sont sans limite, tant auprès de tes collègues de travail y compris des plus jeunes qu'auprès de tes patients. Nous avons apprécié ton professionnalisme, ton humanisme et ton empathie dont tu fais preuve quotidiennement en dermato-oncologie.

Sois assurée de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Jean-François CUNY

Vous nous faites découvrir au quotidien la richesse de la dermatologie, et vous nous transmettez votre savoir et votre curiosité sans limite. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute reconnaissance.

A Monsieur le Docteur François TRUCHETET

Etre interne dans votre service a été d'un enrichissement considérable. Vos connaissances immenses, votre capacité de travail et votre grande disponibilité forcent l'admiration.

A Madame le Docteur Yolande VERAN

Vous m'avez accueillie très chaleureusement dans votre service. Votre générosité, votre enthousiasme, et vos compétences médicales impriment à votre service une dynamique dont les plus jeunes bénéficient. J'ai apprécié votre grand sens clinique, capable de résoudre les interrogations médicales les plus noires…!

Merci également à tous mes chefs actuels ou anciens, 54 ou 57 qui m'ont fait découvrir la vaste discipline qu'est la dermatologie : **Myriam, Barth, Anne-Claire, Amandine, Estelle, Julie, Fadia,**

et …Antoine : clin d'œil à nos rencontres inattendues dans des endroits insolites! Bonne route à toi!

A tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience : Philippe Muller, Jean Pouaha, Anne-Lise Pinault, Marie-Lorraine Chandeclerc, Anne-Laure Dupuy de Fonclare, Pierre-Yves Girault,

Sans oublier les médecins des services de médecine B, hématologie et neurologie, qui m'ont beaucoup appris.

A Monsieur Philippe TRECHOT

Votre expérience et votre savoir ont été très formateurs. Merci pour vos encouragements, votre accessibilité et pour m'avoir aidée à résoudre des problèmes pratiques durant ce travail.

A Madame le Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

Ainsi qu'à votre équipe de parasitologie toujours disponible pour nos prélèvements, notamment ceux qui ont été analysés durant ce travail.

Je vous remercie pour votre extrême gentillesse, et pour nous avoir exposé sous vos lumières de microscope les dermatophytes, leishmanioses, sarcoptes et autres…

A Madame le Docteur Clotilde LATARCHE

Merci pour tes analyses statistiques, et pour ta patience !

A tout le personnel soignant et à toutes les secrétaires des services de dermatologie de Nancy, de l'HIA Legouest et de Thionville, ainsi que du Centre d'Oncologie Alexis Vautrin.

A mes co-internes :

Les dermato-girls ! et à tous ces bons moments partagés de travail …ou autres !

Mathilde : nous sommes arrivées au même moment dans le service, avons connu les mêmes doutes…Je te souhaite bon vent en Bretagne, et espère que nous partagerons encore nos expériences. Et vive ABBA !

Marie W : la neuro (et ses soirées), la dermato, les soirées glacées à l'internat réchauffées par la thermos de thé, les carrés de chocolat, et les -50% Paul, les roudoudous (!), les blablablas… 2 lignes ne suffisent pas, tu le sais bien, et d'autres sont à écrire!

Maud : AAAAh, toujours « dans le jus » ! à nos ptits jus du secteur 1! à nos larmes mais surtout à nos fous-rire ! p….. !

Amélie : tu as fait le bon choix ! Merci pour ces interprétations d'ECG, et ces transferts à l'USIC !

Claire : toujours à fond!

Et à **Bérangère** qui m'a accompagnée ces dernières semaines, **Anaïs, Hela, Aurélie, Anne-Laure,**

Caroline, pour ton écoute et tes conseils…

Aux internes qui m'ont croisée dans d'autres services : parmi eux **Marie K, Anne-Agathe, Aurore et Fanny.**

A Maxime

Te témoigner tout mon amour en quelques lignes m'est impossible ! Merci pour ton soutien sans faille. Je me lie à toi un peu plus chaque jour…

A mes parents

Vous m'avez supportée durant ces longues années d'études, et êtes toujours présents quand j'ai besoin de vous. Vous m'avez enseigné le travail, mais également appris que pour être efficace il faut d'abord regarder vers l'avant et être épanoui ! Je vous en suis reconnaissante, je vous dédie cette thèse.

A mes frères

Pieran et jean-ba' : comment résumer notre trio sur le papier ?

A mon Oncle François

Merci pour ta générosité et ta gentillesse sans limites à l'égard de tes neveux qui t'adorent.

A ma grand-mère

Avec toute mon affection.

A Pascale et Bernard

Vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre famille. Je vous (!) remercie de m'avoir soutenue.

A Elisabeth

Ma jumelle !

A Valou, Julia, Amélie, Cyrille et Eric

Membres de l'OPEX Guyot !

Et à leur progéniture !

A mes amis

Que je ne peux tous citer…

De toujours ou presque : Marie, Hélène-Neuneuf, Juliette, Julia…loin des yeux près du cœur !

…Fanny,

…Mimie ma presque sœur et doudou, ainsi qu'à leurs parents

…Camille, Caro, Isa…

de la fac : Dridri, Nespo, Jérôme, Nico (co-auteur d'une certaine publi… merci pour zotero et…les stats !!), Flower…

de Sigis… ma vieille bande !

de dentaire…

et aux autres !

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

PLAN

INTRODUCTION **26**

1e PARTIE : LES ANTI-ANGIOGENIQUES : SORAFENIB, SUNITINIB ET BEVACIZUMAB **28**

1.1. Physiopathologie de l'angiogenèse tumorale : l'exemple du cancer du rein 28

1.2. LE SORAFENIB 32

1.2.1. Mécanismes d'action 32

1.2.1.1. Activité anti-angiogenique 32
1.2.1.2. Activité antitumorale 32

1.2.2. Indications 32

1.2.2.1. AMM du sorafenib 32
1.2.2.2. Carcinome rénal 33
1.2.2.3. Carcinome hépatocellulaire 33

1.2.3. Autres perspectives de traitement 33

1.2.3.1. Carcinome rénal 33
1.2.3.2. Carcinome hépatocellulaire 34
1.2.3.3. Mélanome 34
1.2.3.4. Cancer de la thyroïde 34
1.2.3.5. Cancer de la prostate 34
1.2.3.6. Cancer du pancréas 35
1.2.3.7. Cancer de l'ovaire 35
1.2.3.8. Cancers gastriques et colorectaux 35
1.2.3.9. Cancer du poumon 36
1.2.3.10. Cancer du sein 36
1.2.3.11. Des effets sur la mémoire… 36

1.2.4. Modalités d'administration et contre-indications 36

1.2.4.1. Modalités d'administration 36
1.2.4.2. Contre-indications 37
1.2.4.3. Effets indésirables 37

1.2.5. Effets secondaires cutanés 40

1.2.5.1. Effets cutanés propres au sorafenib 40

- Erythème du cou et du cuir chevelu
- Dysesthésies du cuir chevelu

- Modification des cheveux
- Naevus éruptifs
- Néoplasies cutanées
- Effets secondaires plus rares

1.2.5.2. Effets cutanés communs au sorafenib et au sunitinib 45

-Réaction main-pied
- Hémorragies sous unguéales en flammèches
- Xérose cutanée

1.3. LE SUNITINIB 46

1.3.1. Mécanismes d'action 46

1.3.1.1. Activité anti-angiogénique 46
1.3.1.2. Activité anti-tumorale 46

1.3.2. Indications 47

1.3.2.1. AMM du sunitinib 47
1.3.2.2. Carcinome rénal 47
1.3.2.3. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) 47

1.3.3. Autres perspectives de traitement 47

1.3.3.1. Carcinome hépatocellulaire 47
1.3.3.2. Cancer du sein 48
1.3.3.3. Autres 48

1.3.4. Modalités d'administration et contre-indications 49

1.3.4.1. Modalités d'administration 49
1.3.4.2. Contre-indications 49
1.3.4.3. Effets indésirables 49

1.3.5. Effets secondaires cutanés 52

1.3.5.1. Effets cutanés propres au sunitinib 52

- Coloration jaunâtre
- Œdème périoculaire
- Modification des cheveux
- Erythème du visage
- Erythème du scrotum
- Nécrose des extrémités
- Réactions d'hypersensibilité au sunitinib

1.3.5.2. Effets cutanés communs au sorafenib et sunitinib 55

1.4. LE BEVACIZUMAB 55

1.4.1. Mécanismes d'actions 55

1.4.2. Indications 55

1.4.2.1. AMM du bevacizumab 55
1.4.2.2. Cancer métastatique du colon ou du rectum 56
1.4.2.3. Cancer bronchique non à petites cellules 56
1.4.2.4. Cancer du rein avancé 56
1.4.2.5. Cancer du sein métastatique 56
1.4.2.6. Perspectives de traitement 57

1.4.3. Modalités d'administration et contre-indications 57

1.4.3.1. Modalités d'administration 57
1.4.3.2. Contre-indications 57
1.4.3.3. Effets secondaires 57

1.4.4. De très rares effets secondaires cutanés décrits dans la littérature 57

1.5. Algorithme de traitement du cancer rénal 58

2e PARTIE : LES ERYTHRODYSESTHESIES PALMOPLANTAIRES 59

2.1. Aspects cliniques 59

2.2. Classification 60

2.3. Physiopathologie 62

2.3.1. EPP et effet temps et dose-dépendant 62

2.3.2. EPP et rôle de la cyclooxygénase 2 (COX 2) 62

2.3.3. Prédisposition génétique 63

2.3.4. Localisation aux extrémités 63

2.4. Histologie 64

2.5. Prise en charge de l'EPP 64

2.5.1. Education, hygiène et refroidissement 64

2.5.1.1. Education des patients 64
2.5.1.2. Mesure d'hygiène 65
2.5.1.3. Refroidissement des extrémités 65

2.5.2. Traitements locaux 66

2.5.2.1. Emollients 66

2.5.2.2. Corticoïdes locaux 66
2.5.2.3. Henné en topique 66

2.5.3. Traitements systémiques 67

2.5.3.1. Pyridoxine (vitamine B6) 67
2.5.3.2. Corticoïdes systémiques 67
2.5.3.3. Vitamine E 68
2.5.3.4. Celecoxib 68
2.5.3.5. Patch nicotinique 68

2.5.4. Ajustement de doses 68

3e PARTIE : LES REACTIONS MAIN-PIED 70

3.1. Aspects cliniques 70

3.2. Physiopathologie 71

3.2.1. Caractère dose-dépendant 71
3.2.2. Rôle du VEGF, effet anti-angiogénique 72
3.2.3. Hypersudation 73
3.2.4. Phénomène de Koebner 73
3.2.5. Prédisposition génétique 73

3.3. Classification 74

3.4. Histologie 74

3.5. Prise en charge de la RMP 75

3.5.1. Mesures préalables 75

3.5.1.1. Examen clinique 75
3.5.1.2. Soin de pédicure /podologie 75
3.5.1.3. Application d'émollients 75

3.5.2. Traitements curatifs 76

3.5.2.1. Traitements topiques 76
3.5.2.2. Traitements systémiques 76
3.5.2.3. Réduction de doses 77

4e PARTIE : EFFETS INDESIRABLES CUTANES DU SORAFENIB, SUNITINIB ET BEVACIZUMAB : ETUDE PROSPECTIVE DE 51 CAS 78

4.1. Matériels et méthodes 78

4.1.1. Malades examinés 78

4.1.2. Déroulement de la première consultation 78

4.1.3. Suivi des malades et recueil des données 79

4.2. Analyse statistique 80

4.3. Résultats 80

4.3.1. Caractéristiques des malades 80

4.3.1.1. Sexe et âge des patients 81
4.3.1.2. Antécédents d'HTA 81

4.3.2. Résultat concernant la RMP 81

4.3.2.1. Sévérité de la RMP 82
4.3.2.2. Caractéristiques cliniques de la RMP 83
4.3.2.3. Délai de survenue 88
4.3.2.4. Antécédents d'EPP ou de RMP 88
4.3.2.5. RMP et HTA 89
4.3.2.6. RMP et modifications du traitement 90
4.3.2.7. RMP et traitement préventif : information, observance et efficacité 91

4.3.3. Résultats concernant les autres toxicités cutanées 94

4.3.3.1. Exanthème maculopapuleux 94
4.3.3.2. Erythème facial 96
4.3.3.3. Oedèmes 96
4.3.3.4. Coloration jaune du tégument 97
4.3.3.5. Anomalies du cuir chevelu et des phanères 98
4.3.3.6. Hémorragies unguéales en flammèches 99
4.3.3.7. Lésions érythématosquameuses/eczématiformes 100
4.3.3.8. Lésions génitales 101
4.3.3.9. Ulcères 102
4.3.3.10. Naevus, lésions cancéreuses 104
4.3.3.11. Xérose 104

5e DISCUSSION 105

5.1. Réactions main-pied 105

5.1.1. Incidence, caractéristiques démographiques 105

5.1.1.1. Incidence 105
5.1.1.2. Caractéristiques démographiques 106
5.1.1.3. Délai de survenue 106

5.1.2. Information et traitement préventif 108

5.1.2.1. Information 108
5.1.2.2. Observance 108
5.1.2.3. Efficacité du traitement préventif 109
5.1.2.4. Propositions de prise en charge 109

5.1.3. Histologie de la RMP 110

5.1.4. RMP et HTA 111

5.2. Autres toxicités cutanées 111

5.2.1. Exanthème maculopapuleux 111

5.2.2. Erythème facial 111

5.2.3. Œdème 112

5.2.4. Anomalies des phanères, hémorragies unguéales 112

5.2.5. Lésions génitales 113

5.2.6. Ulcères 113

5.2.7. Lésions papuleuses, psoriasiformes 116

CONCLUSION **117**

BIBLIOGRAPHIE **118**

ANNEXES **128**

INTRODUCTION

Les thérapies ciblées ont considérablement transformé la thérapeutique en cancérologie ces dernières années. Le terme de thérapie ciblée désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse (1).

Ces thérapeutiques ciblées peuvent être classées en plusieurs catégories :

- ciblées sur des anomalies moléculaires causales, directement responsables de la transformation néoplasique.
- dirigées vers des cibles moléculaires qui ne jouent pas un rôle direct dans la transformation.
- ciblées sur des anomalies moléculaires plus tardives, qui contribuent à la progression tumorale, mais qui ne constituent pas l'étape initiale de la transformation. Les anti-angiogéniques appartiennent à cette dernière catégorie (2, 3).

Avec ces nouvelles substances sont apparus des effets secondaires cutanés, mettant rarement en jeu le pronostic vital, mais pouvant être très invalidants et obliger à suspendre le traitement anticancéreux.

Plusieurs cibles contre l'angiogénèse sont actuellement étudiées et utilisées :
- les inhibiteurs du vascular endothelial growth-factor (VEGF) : bevacizumab AVASTIN® (anticorps monoclonal)
- les inhibiteurs multikinase bloquant les récepteurs du VEGF : sunitinib SUTENT® et sorafenib NEXAVAR®

Ces deux dernières molécules anti-angiogéniques sont maintenant utilisées couramment dans le cancer du rein mais leur utilisation sera probablement étendue à d'autres cancers dans les années à venir.
Elles induisent de nombreux effets secondaires cutanés, parfois communs, parfois propres à l'une ou l'autre des molécules. Les effets cutanés du bevacizumab semblent beaucoup moins fréquents.
L'effet secondaire cutané le plus fréquent est l'érythrodysesthésie acrale, puisqu'elle atteint 10 à 62 % des patients sous sorafenib et 10 à 28 % sous sunitinib (4). Elle peut être extrêmement invalidante pour les patients et conduire à des modifications de posologie voire à l'arrêt du traitement. Les érythrodysesthésies palmoplantaires sont des réactions connues mais mal

comprises de nombreux traitements oncologiques, tels le 5-fluorouracile (5-FU), la capecitabine parmi d'autres. Leur physiopathologique reste encore incomplètement élucidée et résulte probablement de multiples facteurs. Leur prise en charge réside en premier lieu en une relation étroite entre le malade et l'équipe soignante qui doit enseigner les soins et les règles à observer dès l'initiation du traitement, puis à reconnaître les signes annonciateurs de telles réactions pour les traiter précocement.

Confondues par certains auteurs, distinctes par d'autre, les érythrodysesthésies (EPP) secondaires aux traitements anti-angiogéniques diffèrent en de nombreux points des EPP classiques par leur aspect clinique. Alors que la nomenclature reste floue dans la littérature, avec de nombreux termes consacrés, « érythrodysesthésie palmo-plantaire », « syndrome main-pied » (hand-foot syndrome), « réaction cutanée main-pied » (hand foot skin réaction), « érythème acral », « réaction de Burgdorf », le terme réaction main-pied (RMP) sera utilisé dans ce travail pour nommer les EPP secondaires aux inhibiteurs de tyrosine kinase et le terme d'EPP pour décrire la forme dite classique secondaire aux autres traitements oncologiques.

L'objectif de ce travail est d'étudier les effets indésirables cutanés des traitements anti-angiogéniques, en s'intéressant plus particulièrement à la RMP :

- évaluer la fréquence de la RMP
- préciser sa présentation clinique, ses facteurs éventuels de prédisposition
- évaluer le retentissement de l'information sur l'observance des soins préconisés en préventif et curatif de la RMP
- et proposer une prise en charge adaptée.

Après avoir rappelé les mécanismes de l'angiogenèse tumorale, nous nous intéressons dans une première partie à chacune des thérapeutiques : sorafenib, sunitinib et bevacizumab, afin de bien connaître leur mécanisme d'action, leur place actuelle dans les pathologies cancéreuses, leurs principaux effets indésirables.

La deuxième partie est destinée aux EPP, en précisant leurs caractéristiques cliniques, histologiques, leur physiopathologie en l'état des connaissances actuelles, et enfin leurs traitements.

La troisième partie s'intéresse aux RMP selon le même plan.

Enfin, la quatrième partie est consacrée à une étude prospective des RMP et autres toxicités cutanées chez 51 patients recevant un traitement anti-angiogénique entre septembre 2008 et mars 2010.

1e PARTIE : LES ANTI-ANGIOGENIQUES : SORAFENIB, SUNITINIB ET BEVACIZUMAB

1.1. Physiopathologie de l'angiogenèse tumorale : l'exemple du cancer du rein

L'induction de l'angiogenèse est un mécanisme indispensable au développement des tumeurs au delà de 1 à 2 cm (3).
Au stade initial, la tumeur est avasculaire, c'est le sang périphérique qui permet sa croissance. Quand les cellules tumorales se développent à plus de 200 µm du vaisseau, elles se situent alors au-delà de la zone de diffusion de l'oxygène ; des phénomènes d'hypoxie apparaissent alors et avec eux le déclenchement d'événements pro-angiogéniques.
La densité des néovaisseaux, évaluée par immunohistochimie est un facteur pronostique pour la rechute et la survie dans de nombreuses affections néoplasiques (2). La néo-angiogenèse est en outre nécessaire à la croissance dans les sites distants, pour donner les métastases.

Le VEGF ou VEGF-A et les molécules apparentées (VEGF-C et le VEGF-D) sont les premiers facteurs contrôlant la fabrication de ces néovaisseaux participant donc à la croissance tumorale et à la survenue des métastases. Leur voie de signalisation cellulaire relayée par des récepteurs spécifiques (VEGF-R) à activité tyrosine kinase, est une des cibles principales des traitements anti-angiogéniques.
En effet, les voies de signalisation fréquemment altérées dans les cancers, sont essentiellement des voies de signalisation initiées par des récepteurs à activité tyrosine kinase. Avec plus de 50 familles différentes (EGFR ou endothélial growth factor, IGFR ou insulin growth factor, PDGF ou platelet derived growth factor, VEGFR, RET ou rearranged during transfection…), les récepteurs des facteurs de croissance transmembranaires, à activité tyrosine kinase (activité phosphorylante spécifique du résidu tyrosine) possèdent tous une partie extracellulaire qui fixe leur ligand spécifique, ce qui entraîne une dimérisation du récepteur. La cascade intracellulaire débute après autophosphorylation de la partie intracellulaire tyrosine kinase. Le signal intracellulaire ainsi traduit participe souvent à des processus biologiques critiques pour le développement des cancers (prolifération, migration, survie cellulaire ou angiogenèse).

Le VEGF permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la prolifération et la migration des cellules endothéliales et lorsque la néovascularisation est installée, la survie des cellules endothéliales qui les composent (5). Expérimentalement, l'injection d'un inhibiteur de VEGF

provoque une diminution de 30% de la densité capillaire (6).

L'exemple de l'oncogenèse rénale permet de mieux comprendre l'angiogénèse (7).

Les tumeurs rénales sont principalement représentées par les carcinomes à cellules rénales conventionnelles (70%) ou à cellules claires, provenant des tubules proximaux. Les carcinomes papillaires (10 à 15 %), les carcinomes chromophobes (4 à 6 %), les carcinomes des tubes collecteurs ou de Bellini (moins de 1 % des tumeurs rénales) et les tumeurs inclassables (4 à 5 %) représentent les autres classes tumorales.

- Gène VHL

Le gène Von Hippel-Lindau, est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 3 codant pour une protéine appelée protéine VHL ou pVHL. Dans la maladie de Von Hippel-Lindau, les deux gènes sont mutés entrainant la maladie. Dans le cancer du rein sporadique, il existe une inactivation de VHL survient par délétion, mutation ou inactivation dans au moins 70 % des cas.

- Dans les conditions de normoxie, le complexe VHL se lie à des facteurs de transcription appelés HIF (Hypoxia inducible factor), aboutissant par des mécanismes complexes à la dégradation du complexe VHL.
- En situation d'hypoxie ou en cas d'inactivation de VHL, le complexe VHL n'est pas dégradé, HIF s'accumule, se transloque dans le noyau cellulaire et se lie au HRE (HIF responsive élément) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie : VEGF-A, EGFR, PDGF…(2).

En résumé, l'accumulation de HIF, consécutivement à l'hypoxie et/ou à la perte du gène VHL, conduit à l'angiogenèse, l'augmentation de la croissance cellulaire et la survie en condition d'hypoxie.

- VEGF :

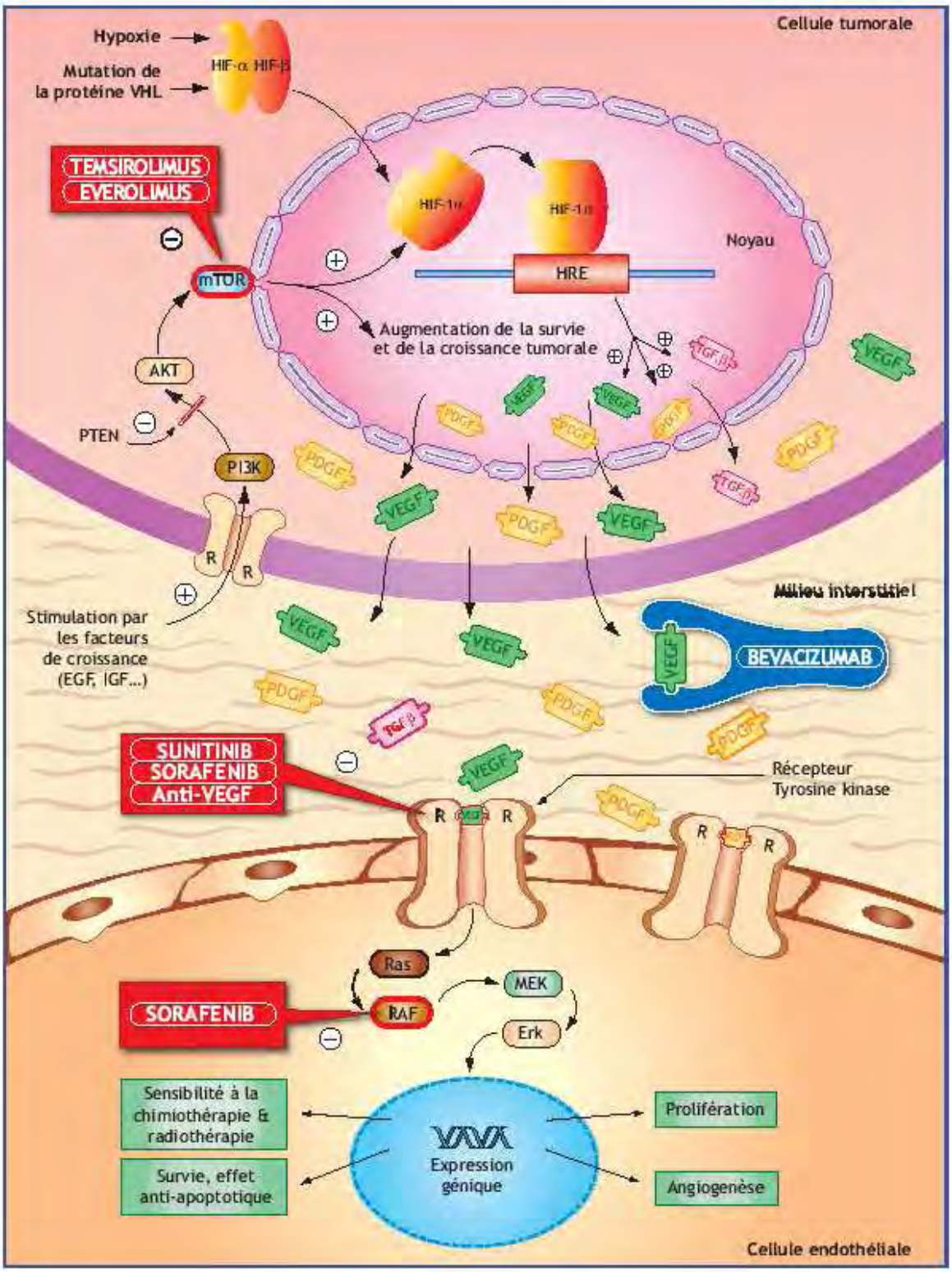
Le VEGF a un rôle capital dans la prolifération tumorale rénale. Les isoformes du VEGF surexprimées dans les processus d'angiogenèse physiologique aussi bien que pathologique sont le VEGF 121, 165, 189, dont la co-expression est associée aux stades T3-T4 de la classification TNM du carcinome à cellules rénales (3).

La production de VEGF est régulée par plusieurs mécanismes complexes : l'hypoxie, le gène suppresseur de tumeur de Von Hippel-Lindau et par la voie de signalisation de Ras.
Ras induirait la transcription du gène VEGF par la voie de la protéine kinase C z (PKC z) qui serait activée par Raf et la PI3-kinase (voies Raf-MAPK et PI3-AKT/mTOR).

Après activation du HRE, le VEGF est sécrété dans le milieu extracellulaire. Par son action paracrine, le VEGF se lie aux récepteurs sur les cellules endothéliales ou stromales entrainant une prolifération du stroma et angiogenèse. Par son action autocrine, le VEGF se lie à ses récepteurs situés sur les cellules tumorales, entrainant prolifération tumorale, survie et progression métastatique.

Les fonctions du VEGF sont multiples :
- augmentation de la perméabilité vasculaire
- prolifération par activation des protéines kinases et expansion de la surface vasculaire
- invasion par induction de métalloprotéinases
- migration des cellules endothéliales par mobilisation et expansion d'un réseau de cellules endothéliales
- survie et inhibition de l'apoptose
- activation par hyperexpression d'intégrines et altération du cytosquelette cellulaire.

Le sorafenib, le sunitinib et le bevacizumab bloquent par différents mécanismes l'angiogenèse tumorale.



Thérapies ciblées utilisées dans le cancer du rein métastatique

D'après A. Méjean, T. Lebret. Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal (7).

1.2 LE SORAFENIB

1.2.1. Mécanismes d'action

Le sorafenib est un inhibiteur de protéine kinase (Raf kinase, VEGF-R1,-R2, -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET = rearranged during transefection) ; il a un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogenèse) (8).

1.2.1.1. Activité anti-angiogénique

L'action anti-angiogénique est assurée par plusieurs voies : le sorafenib inhibe les récepteurs du VEGF (VEGF-R1, -R2, -R3) (3). L'angiogenèse est également inhibée par l'intermédiaire du PDGF par action sur un de ses récepteurs : le PDGFT-β.

1.2.1.2 Activité antitumorale

La principale cible est la kinase RAF, qui est un élément constitutif de la cascade de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire. La kinase RAF est présente dans les cellules tumorales mais également dans les cellules endothéliales où elle est activée par la stimulation initiée par le VEGF et le PDGF (9).

1.2.2. Indications

1.2.2.1. AMM du sorafenib

Le sorafenib possède actuellement 2 AMM :

- « Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ou chez les patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés » depuis juillet 2006.

- « Traitement du carcinome hépatocellulaire » depuis novembre 2007.

1.2.2.2. Carcinome rénal

L'efficacité du sorafenib a été prouvée dans diverses études. Une étude de phase III, a été réalisée de mars 2003 à mars 2005 par randomisation de 903 patients présentant un carcinome rénal résistant aux thérapeutiques habituelles : 451 patients recevaient le sorafenib et 452 le placebo. La médiane de survie sans progression était significativement augmentée dans le groupe recevant le sorafenib (10).

1.2.2.3 Carcinome hépatocellulaire

L'AMM s'est étendue en 2007 au traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). L'efficacité dans cette indication a été retenue dans une étude de phase III (11), ayant inclus 602 patients (299 dans le groupe sorafenib, 302 dans le groupe placebo) atteints de CHC avancé. Au cours de la deuxième analyse intermédiaire des résultats, 321 patients sont décédés, et l'étude fut arrêtée. La médiane de survie et le délai de progression radiologique étaient significativement plus importants dans le groupe recevant le sorafenib de près de 3 mois.

Les indications de prescription du sorafenib sont les suivantes : (12)

- CHC non éligible en première intention pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation) ou en récidive après traitement spécifique ;
- Child-Pugh A ;
- grade OMS 0-2.

1.2.3. Autres perspectives de traitement

1.2.3.1. Carcinome rénal

Une étude de phase II n'a pas montré l'efficacité de l'association du sorafenib avec l'interféron dans les cancers du rein avancés ou métastatiques. Une étude est en cours pour l'association sorafenib et bevacizumab (13). Dans le cancer du rein avancé ou métastatique, les associations sorafenib-gemcitabine et capecitabine ainsi qu'avec la perifosine sont en cours d'évaluation (14, 15).

1.2.3.2. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le sorafenib associé à la doxorubicine semblerait plus efficace que seul, d'après une étude de phase I (16).

1.2.3.3. Mélanome

La voie de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK est activée dans la majorité des mélanomes (mutation de b-Raf présente dans 70% des mélanomes (14)).

Le sorafenib, inhibiteur de Raf kinase, a une efficacité limitée s'il est utilisé seul dans le mélanome avancé, mais son association avec la dacarbazine lors d'études de phase I et II montre des résultats encourageants (17, 18, 19).

De plus, les facteurs angiogéniques comme le VEGF, auraient un rôle prépondérant dans la croissance tumorale. Par des techniques d'immunohistochimie, il a en effet été démontré que le passage de la phase de croissance horizontale à la phase verticale était corrélé à l'expression de VEGF dans les cellules tumorales du mélanome (20).

1.2.3.4. Cancer de la thyroïde

Des études évaluant l'utilisation du sorafenib dans le cancer de la thyroïde semblent encourageantes, du fait de son activité anti-RET (21).

1.2.3.5. Cancer de la prostate

Plusieurs études de phase II ont été réalisées sur l'utilisation du sorafenib seul dans le cancer de la prostate, celles-ci doivent être complétées par d'autres études pour permettre de conclure. Une étude est en cours associant le sorafenib au docetaxel et à la prednisone ou à la prednisone et à la mitoxantrone (22).

1.2.3.6. Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est associé à une grande fréquence des mutations de l'oncogène k-ras. Les différentes études déjà réalisées n'ont pas démontré d'efficacité significative, de l'association avec la gemcitabine. Une étude de phase II est en cours dans le cancer métastatique du pancréas, et concerne là encore l'association gemcitabine et sorafenib (14, 23).

1.2.3.7. Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est associé à une fréquence élevée de mutations de b-raf. De plus l'expression de VEGF a une mauvaise valeur pronostique. Les résultats des études de phase II associant le sorafenib à la gemcitabine ont montré des résultats prometteurs. Une étude de phase II est en cours sur l'association sorafenib avec ou sans le paclitaxel et le carboplatine (14, 24).

1.2.3.8. Cancers gastriques et colorectaux

L'association de sorafenib et d'oxaliplatine dans les cancers colorectaux ne s'est pas révélée efficace. Par contre, cette association doit être étudiée dans les cancers gastriques, pour lesquels les traitements ont souvent de lourds effets secondaires. Une étude de phase II est en cours pour l'évaluation du sorafenib associé au docetaxel et au cisplatine dans les cancers gastriques ou gastro-oesophagiens avancés ou avec métastases non résécables. Les résultats d'une étude de phase II évaluant le sorafenib seul dans les cancers gastriques avancés ou métastatiques sont en attente (14, 25).

1.2.3.9. Cancer du poumon

De multiples études ont suggéré l'efficacité du sorafenib seul ou en association dans les cancers pulmonaires non à petites cellules ou à petites cellules (26). Une étude de phase II, a montré que le sorafenib stabilisait la cancer du poumon non à petites cellules (27). De nombreux essais sont en cours.

1.2.3.10. Cancer du sein

La prolifération des cellules cancéreuses du sein est sous le contrôle facteurs de croissance, de la voie de signalisation MAP kinase. De plus, le VEGF est surexprimé dans le cancer du sein, suggérant que le sorafenib peut avoir un rôle bénéfique. Cependant deux études de phase II n'ont pas prouvé son efficacité en monothérapie. Des études sont actuellement en cours pour l'association du sorafenib avec les thérapies hormonales telles l'anastrozole (14).

1.2.3.11. Des effets sur la mémoire…

Par les voies de régulation de cRaf-1, et cyclooxygenase-2 (COX-2), le sorafenib réduirait la maladie d'Alzheimer, en diminuant la neuro-inflammation, d'après des études menées sur des souris (28).

1.2.4. Modalités d'administration et contre-indications

1.2.4.1. Modalités d'administration

La dose recommandée de sorafenib chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour, soit une dose totale journalière de 800 mg. Le sorafenib doit être administré avec un grand verre d'eau en dehors des repas : 1 heure avant ou 2 heures après, ou avec un

repas pauvre en graisses. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

1.2.4.2. Contre-indications

Les seules contre-indications du sorafenib citées dans la fiche posologie sont l'hypersensibilité au produit et l'allaitement.

Néanmoins d'autres situations semblent incompatibles avec l'utilisation du sorafenib. Dans l'exemple du CHC, un certain nombre de contre-indications sont proposées dans les recommandations du groupe PRODIGE AFEF (réunissant les experts de la Fédération Francophone de Cancérologie digestive et du groupe de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer et l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) (29):

- âge <18 ans
- insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois
- insuffisance cardiaque de stade ≥ 2
- hypertension artérielle ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement
- infection sévère
- hémorragie digestive datant de moins d'un mois
- créatininémie augmentée
- hémoglobinémie < 8,5g/dl
- plaquettes <60000/µL
- albuminémie <28g/L
- bilirubinémie totale > 50µmol/L
- TP <35%
- impossibilité de prise de médicament oral
- femme enceinte ou allaitant

1.2.4.3. Effets indésirables

On peut classer les effets indésirables du sorafenib en 3 groupes : très fréquents, fréquents et peu fréquents (d'après le rapport européen public d'évaluation (EPAR) sur le sorafenib. European Medicines Agency) (30).

Effets indésirables très fréquents (plus de 10 % des patients) :

- Diarrhée, nausées, vomissements
- Rash, syndrome mains pieds, alopécie, érythème, prurit
- Asthénie
- Hypertension artérielle, hémorragie
- Lymphopénie, hypophosphatémie, élévation de l'amylasémie et de la lipasémie.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 % des patients) :

- Anorexie, perte de poids
- Acouphènes, Enrouement
- Constipation, stomatite, dysphagie
- Dépression
- Neuropathie sensitive périphérique
- Sécheresse cutanée, dermatite exfoliative, acné, desquamation cutanée
- Arthralgies, myalgie
- Dysfonction érectile
- Fièvre, syndrome pseudo-grippal
- Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, élévation transitoire des transaminases.

Effets indésirables peu fréquents (entre 0,1 % et 1 % des pateints):

- Folliculite, infection
- Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire)
- Hypothyroïdie
- Hyponatrémie, déshydratation
- Leucoencéphalopathie postérieure réversible
- Ischémie myocardique et infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive
- Crise hypertensive
- Rhinorrhée
- Reflux gastro-oesophagien, gastrite, pancréatite, perforations gastrointestinales, cholecystite, cholangite
- Eczema, érythème polymorphe, kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané
- Gynecomastie
- Hyponatrémie, déshydratation, élévation transitoire des phosphatases alcalines, troubles de la coagulation

Les pourcentages de ces effets indésirables varient selon les études dans le carcinome rénal ou le CHC.

		Nexavar N=451			Placebo N=451		
Classes de systèmes d'organes	**Terme préféré dans la terminologie MedDRA**	**tous grades**	**grade 3**	**grade 4**	**tous grades**	**grade 3**	**grade 4**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Affections du système nerveux	céphalées	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Affections vasculaires	hypertension artérielle	12%	2%	<1%	1%	<1%	0%
	rougeur du visage	6%	0%	0%	2%	0%	0%
Affections gastro-intestinales	diarrhée	38%	2%	0%	9%	<1%	0%
	nausées	16%	<1%	0%	12%	<1%	0%
	vomissements	10%	<1%	0%	6%	<1%	0%
	constipation	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	rash	28%	<1%	0%	9%	<1%	0%
	alopécie	25%	<1%	0%	3%	0%	0%
	syndrome main-pied**	19%	4%	0%	3%	0%	0%
	prurit	17%	<1%	0%	4%	0%	0%
	érythème	15%	0%	0%	4%	0%	0%
	sécheresse cutanée	11%	0%	0%	2%	0%	0%
	desquamation	7%	<1%	0%	2%	0%	0%
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie	6%	<1%	0%	3%	0%	0%
	douleur des extrémités	6%	<1%	0%	2%	0%	0%
Manifestations générales et anomalies au site d'administration	fatigue	15%	2%	0%	11%	<1%	0%
	asthénie	9%	<1%	0%	4%	<1%	0%

TABLEAU 1 : Effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement - étude 11213 dans le carcinome rénal.

D'après le rapport européen d'évaluation (EPAR) sur le sorafenib (30).

		Nexavar N= 297			Placebo N= 302		
Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré dans la terminologie MedRA**	**tous grades**	**grade 3**	**grade 4**	**tous grades**	**grade 3**	**grade 4**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie	11%	<1%	0%	3%	<1%	0%
Affections gastro-intestinales	diarrhée	39%	8%	0%	11%	2%	0%
	nausées	11%	<1%	0%	8%	1%	0%
	douleurs abdominales	7%	2%	0%	3%	<1%	0%
	vomissements	5%	1%	0%	3%	<1%	0%
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	syndrome main-pied **	18%	7%	0%	2%	0%	0%
	alopécie	14%	0%	0%	2%	0%	0%
	rash	11%	<1%	0%	8%	0%	0%
	prurit	8%	0%	0%	7%	<1%	0%
	sécheresse cutanée	8%	0%	0%	4%	0%	0%
Manifestations générales et anomalies au site d'administration	fatigue	17%	2%	<1%	13%	3%	<1%
	asthénie	6%	1%	<1%	2%	<1%	0%
Investigations	perte de poids	9%	2%	0%	<1%	0%	0%
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	enrouement	5%	0%	0%	<1%	0%	0%

TABLEAU 2 : Effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement - étude 100554 dans le carcinome hépatocellulaire.

D'après le rapport européen d'évaluation (EPAR) sur le sorafenib. (30).

1.2.5. Effets secondaires cutanés

1.2.5.1. Effets secondaires cutanés propres au sorafenib

- Erythème du cou et du cuir chevelu

Il se développe dès la première ou deuxième semaine du traitement et s'atténue souvent après plusieurs semaines. Il se présente comme un érythème parfois accompagné de desquamation atteignant tout le visage, épargnant les régions périorbitaires (31).

Erythème du visage sous sorafenib. Photo de J. Autier et al. (31)

Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire, car le patient ne manifeste que très rarement de doléances par rapport à cet effet. De nombreux auteurs émettent l'hypothèse d'une dermatite séborrhéique, sans qu'aucun prélèvement n'ait été réalisé.

- Dysesthésies du cuir chevelu

Prurit, brûlures, sensations de compression du cuir chevelu ont été rapportées par les patients les 3 premières semaines de traitement, disparaissant en quelques jours ou quelques semaines. Autier et al. (32) ont rapporté dans une étude portant sur 43 patients sous sorafenib, 21 cas de dysesthésies. Les symptômes étaient précoces, entre la première et la troisième semaine de traitement.

- Modification des cheveux

De manière quasi constante, il existe des modifications de la texture des cheveux qui deviennent plus secs, plus rêches, plus frisés.
Une alopécie survient dans 27 à 44% des cas avec une atteinte diffuse, mais le plus souvent incomplète. Le plus souvent, elle est peu sévère (moins de 1% de grade 3).

- Naevus éruptifs

Cinq cas de naevus éruptifs sous sorafenib ont été rapportés dans une publication (33). Le délai moyen entre le début de la prise du médicament était de 9,2 mois. Les cinq malades présentaient 100 à 200 naevi bruns, réguliers, homogènes, essentiellement situés sur le tronc, et les membres supérieurs. Chez trois malades, des exérèses de naevus se distinguant du reste de l'éruption étaient réalisées, dans un des cas il s'agissait d'un mélanome de type SSM, avec un indice de Breslow de 0,3 mm, mais probablement antérieur au traitement.

L'hypothèse avancée est celle d'un blocage de la fonction kinase des protéines RAF activées, permettant la prolifération mélanocytaire liée à la mutation V600E, exprimée dans plus de 80% des naevus.

Deux autres cas sont rapportés par Kong et al. (34). Il s'agissait pour le premier cas de naevus et pour le deuxième de lentigines débutant respectivement après deux mois et un mois de traitement, avec une localisation palmoplantaire.

- **Néoplasies cutanées** : kératoses actiniques, kératoacanthomes, carcinomes épidermoïdes.

Ces lésions ont une fréquence inconnue.
En 2006, Lacouture et al. (35) décrivaient le premier cas de carcinome épidermoïde survenant lors d'un traitement par anti-angiogénique. Dans ce même article, le deuxième patient décrit avait présenté de multiples kératoses actiniques quelques semaines après le début du traitement.
Par la suite, trois observations de kératoacanthomes ont été rapportées par Kong et al. (36), ceux-ci survenaient dans des délais variables après le début du traitement.
Une patiente de 70 ans a présenté 3 mois après le début d'un traitement associant sorafenib et tipifarnib (inhibiteur de farnesyl transférase) administré pour un carcinome rénal, 3 nodules érythémateux sur les jambes, dont l'analyse anatomopathologique confirmait le diagnostic de carcinome épidermoïde (37).

Plus récemment, une série de 13 patients a été rapportée par Arnault et al. (38) : ces patients avaient vu se développer des lésions suspectes cutanées 1 à 9 mois après le début du traitement, de localisations variables. L'analyse anatomopathologique chez douze de ces patients révélait des kératoacanthomes ou des formes frontières avec des carcinomes épidermoïdes. Chez un patient, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde avéré du cuir chevelu

sur une zone photo-exposée, avec des antécédents de kératose actinique, comme le soulignaient les auteurs il est donc difficile d'affirmer dans ce cas le lien avec le sorafenib.

Une autre observation concerne un patient de 68 ans, traité par sorafenib pour un cancer du rein (39). Dans les semaines suivant le début du traitement, il développait des papules érythémateuses hyperkératosiques sur les fesses, les cuisses, l'avant-bras, l'épaule et l'oreille. Les lésions s'estompaient avec la diminution de la posologie. L'analyse histopathologique des biopsies cutanées montrait la présence d'un carcinome épidermoïde de l'épaule et d'invaginations endophytiques intra-épithéliales de kératine pour les 3 autres localisations. Le sorafenib aurait des effets immunosuppresseurs, avec diminution de la réponse immunitaire cellulaire T impliquée dans le contrôle des néoplasies.

Enfin, Jantzem et al. (40) ont rapporté le cas d'un patient qui a développé des kératoacanthomes multiples éruptifs lors du traitement par sorafenib d'un adénocarcinome rénal. L'application régulière de fluoro-uracile à 5% permettait la poursuite du sorafenib.

La physiopathologie de ces lésions reste mal comprise. Les kératoacanthomes ont longtemps été considérés comme des lésions bénignes, mais il apparaît qu'il faut les considérer comme des carcinomes épidermoïdes avec un pouvoir évolutif. Le traitement de référence est l'excision chirurgicale. Des facteurs génétiques, infectieux, immunitaires et environnementaux ont été identifiés. Il existe plusieurs hypothèses. Le système immunitaire garderait sous contrôle les cellules précurseurs de ces cancers, or le sorafenib en inhibant les oncoprotéines Raf régulerait l'activation de la prolifération des cellules T, et modifierait ainsi la réponse immunitaire médiée par ces cellules T (40).

L'arrêt du sorafenib doit être discuté en fonction de l'efficacité du traitement anti-angiogénique, si la maîtrise de ces lésions est possible, il semble licite de poursuivre le traitement, en mesurant toujours le rapport bénéfice-risque. Là encore, il apparaît crucial que les patients sous sorafenib bénéficient d'un suivi dermatologique pour déceler de tels effets secondaires cutanés qui peuvent survenir rapidement après l'initiation du traitement.

- Effets secondaires plus rares

Quelques cas d'**érythème polymorphe** ont été rapportés : une patiente de 50 ans traitée pour un mélanome métastatique, présentait un érythème polymorphe 4 jours après l'augmentation du traitement par sorafenib (41). Une autre observation concernait une patiente de 42 ans traitée pour un carcinome rénal métastatique avec apparition de l'érythème polymorphe, 15

jours après le début du traitement à pleine dose (400 mg, 2 fois par jour) (42). Leur évolution était favorable sous corticoïdes généraux et arrêt du traitement. Plus récemment, un autre cas a été rapporté, chez un homme de 59 ans, 3 jours après l'initiation d'un traitement par sorafenib à pleine dose pour un cancer du rein. Les lésions régressaient avec du permenganate de potassium et des dermocorticoïdes en 10 jours. Le traitement par sorafenib était alors repris à mi-dose, sans réapparition des manifestations (43).

Des cas d'exanthèmes maculo-papuleux ont également été observés avec le sorafenib, mais leur fréquence est inconnue.

Un cas original de **folliculite perforante des membres inférieurs** est décrit par Wolber et al. (44), chez un patient de 66 ans, ayant développé pendant un traitement pour un carcinome rénal un angio-oedème à la posologie de 800 mg par jour, puis à 400 mg par jour une réaction main-pied, et enfin une folliculite perforante démontrée histologiquement à 200 mg par jour. Un traitement par isotrétinoïne permettait la poursuite du traitement, avec une régression des lésions. L'arrêt complet du sorafenib conduisait à la guérison totale de la dermatose.

On retrouve également dans la littérature un cas de **vasculite leucocytoclasique** sous forme de plaques érythémateuses ou bulleuses, des mains et des coudes simulant une réaction mains-pieds 25 jours après le début du traitement (45), un cas **d'érosions cutanées des membres inférieurs** (46) et un cas d'**hyperkératose du mamelon** (47).

Les résultats des études sur la relation entre toxicités cutanées et efficacités du traitement sont discordants et nécessitent des études complémentaires.

En 2006, l'étude de Strumberg et al. (48) concluaient à une corrélation entre la survenue d'effets secondaires cutanés et l'efficacité du traitement comme pour les traitements anti EGF-R. Une étude rétrospective plus récente a étudié 65 patients atteints de carcinome hépatocellulaire sous sorafenib (49). Les toxicités cutanées retenues étaient les réactions main-pied et les exanthèmes. L'efficacité du traitement était évaluée d'après des critères d'imagerie toutes les 8 semaines en prenant en compte le délai pour qu'apparaisse la progression. Selon les auteurs, les toxicités cutanées seraient un marqueur d'efficacité avec un « contrôle tumoral » chez 48,3% des patients avec toxicités cutanées contre 19,4% dans le groupe sans toxicité. Ces résultats sont à analyser avec précaution, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un échantillon faible.

Selon une autre étude, il n'y aurait pas de relation entre efficacité et toxicité (50).

1.2.5.2. Effets cutanés communs au sorafenib et au sunitinib

- Réaction main-pied :

Elle survient chez 30 à 60% des patients traités par sorafenib et 15 à 20% des patients traités par sunitinib. Elle sera longuement détaillée dans un chapitre ultérieur (3e partie).

- Hémorragies sous unguéales en flammèches :

D' après C Robert et al. (51), les hémorragies sous unguéales en flammèches surviennent chez 30 % des patients traités par sunitinib et 60 % traités par sorafenib, 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement et disparaissant spontanément dans la plupart des cas.

Il s'agit d'hémorragies asymptomatiques, non douloureuses, se présentant sous forme de lignes noires ou rouge foncé sous la partie distale de l'ongle. Elles ne sont pas associées à des événements thrombotiques ou emboliques. Ces hémorragies étaient initialement décrites comme un signe d'endocardite bactérienne, mais elles peuvent survenir également lors du syndrome des anticorps anti-phospholipides, de sténoses mitrales, de polyarthrite rhumatoïde, ou lors de traumatismes. L'étiologie médicamenteuse semble plus rare, elles seraient secondaires à l'inhibition du VEGF. En effet le VEGF interviendrait dans le processus de réparation des capillaires physiologiquement traumatisés, les hémorragies sous unguéales en flammèches pourraient donc être le reflet de l'activité anti-angiogénique (51).

Hémorragies sous unguéales en flammèches. Photos de Robert et al. (52)

- Xérose cutanée :

Elle affecterait 20 à 30% des patients. C'est une xérose diffuse, souvent peu symptomatique et bien contrôlée par les émollients.

1.3. LE SUNITINIB

1.3.1. Mécanismes d'action

Le sunitinib est un inhibiteur oral « multi-cible » des récepteurs à tyrosine kinase de VEGFR-1,2 et 3, PDGFR alfa et beta, rearranged during transfection (RET), fetal liver tyrosine kinase receptor 3 (Flt-3) et c-KIT.

1.3.1.1. Activité anti-angiogénique

Tout comme le sorafenib, l'activité anti-angiogénique du sunitinib est assurée par son activité anti-VEGFR. Cette activité a été illustrée dans une étude de phase I par Faivre et al. (53), dans laquelle 28 patients recevaient du sunitinib à des posologies différentes pour des néoplasies variées (carcinome rénal, tumeur neuroendocrine, tumeurs stromales gastro-intestinales). Dès le premier mois, on observait une augmentation des taux plasmatiques de VEGF associée à une diminution du taux de VEGFR-2. Parmi ces patients, 6 développaient une nécrose tumorale avec à l'échographie doppler une diminution nette de la densité vasculaire dès une semaine de traitement.

1.3.1.2. Activité anti-tumorale

Quelques études ont démontré que les traitements anti-angiogéniques comme le sunitinib entraînaient l'apoptose des cellules tumorales en diminuant les taux de facteurs nécessaires à la survie, tels que le PDGF (54).

1.3.2. Indications

1.3.2.1. AMM du sunitinib

Le sunitinib est indiqué depuis 2006 :
- dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

1.3.2.2. Carcinome rénal

Le sunitinib a démontré son efficacité dans de nombreuses études : une étude randomisée de phase 3 internationale menée par Motzer et al. (55) sur 750 patients atteints de carcinome rénal métastatique a comparé le sunitinib à l'interféron alfa. Dans le groupe sunitinib, la survie sans progression était significativement plus importante de 6 mois.

1.3.2.3. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Une étude de phase III a inclus 312 patients traités pour une GIST résistante à l'imatinib (Glivec®) par du sunitinib, 50 mg/jour ou par un placebo. Les patients du groupe ayant reçu le sunitinib avaient une médiane de survie sans progression significativement plus longue que les autres (27,3 semaines contre 6,4 semaines) (56).

1.3.3. Autres perspectives de traitement

1.3.3.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est une tumeur hypervascularisée qui surexprime le VEGF et son récepteur. L'efficacité potentielle du sunitinib a été étudiée dans 2 études de phase II, dont les résultats semblent prometteurs (57).

1.3.3.2. Cancer du sein

Une étude de phase II sur 64 patientes traitées au préalable par une association taxane-anthracyclines a montré une réponse partielle dans 11% des cas (58).

1.3.3.3. Autres

Le sunitinib a été utilisé chez une patiente atteinte de **syndrome de Klippel-Trenaunay** ayant des ulcères du membre inférieur droit de traitement difficile (59). Le syndrome de Klippel-Trenaunay associe un angiome plan à une hypertrophie globale du membre atteint à la naissance, qui se développe souvent secondairement. L'anomalie profonde est capillaroveineuse. Les facteurs de croissance angiogéniques joueraient un rôle-clé dans la pathogénèse. Une patiente âgée de 37 ans présentait un œdème du membre inférieur droit, avec varices, lymphangiomes, hémangiomes, et ulcères saignotants de la fesse et des mollets. Les traitements par photothérapie dynamique, laser, et vincristine étaient restés inefficaces, et les auteurs décidaient d'employer le sunitinib à la posologie de 50 mg/jour. Après 2 semaines de traitement, le saignement de l'ulcère de la fesse se tarissait, et un début de cicatrisation était observé. Le traitement dût être interrompu en raison d'une cellulite du membre inférieur droit et d'une asthénie mais le saignement de l'ulcère récidiva. Après un mois d'arrêt, le sunitinib était repris, permettant une diminution des lésions vasculaires, de l'œdème du membre inférieur droit et du saignement. Cette observation isolée ouvre des perspectives de traitements pour ces patients.

On note dans la littérature des observations isolées de **cancers de prostate** répondant à un traitement par sunitinib. Ces constatations ont amené à réaliser des études : une étude de phase II a montré des résultats encourageants dans le traitement des cancers de prostate métastatiques échappant au traitement par docetaxel (60). D'après une étude menée par Dror et al. (61) les résultats sembelent discordants entre la réponse au bilan d'imagerie et le taux de PSA chez des patients traités par sunitinib. D'autres études sont en cours.

Le sunitinib aurait apporté un bénéfice dans le traitement palliatif d'un **neuroblastome**, avec une diminution des symptômes (62).

En revanche les résultats des études menées sur le sunitinib dans le traitement des carcinomes épidermoïdes (63) des cancers du col utérin (64) et des leiomyosarcomes (65) s'avèrent décevants.

1.3.4. Modalités d'administration et contre-indications

1.3.4.1. Modalités d'administration

La dose de sunitinib recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines. Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 75 mg ni être inférieure à 25 mg.

1.3.4.2. Contre-indications

Les seules contre-indications du sunitinib citées dans la fiche posologie sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, la grossesse et l'allaitement.

1.3.4.3. Effets indésirables (66)

Effets indésirables très fréquents (plus de 10 % des patients)

- Mucite, dysgueusie, gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée, météorisme, constipation, douleur abdominale, anorexie, asthénie, amaigrissement
- Coloration jaune de la peau / modification de la couleur de la peau ou des cheveux, alopécie, réactions acrales, vésicules, rash, xérose
- Epistaxis
- Asthénie
- HTA, migraine
- Insuffisance cardiaque
- Céphalées
- Thrombopénie, anémie, neutropénie
- Hypothyroïdie
- Myalgies

Effets indésirables fréquents (1 à 10 % des patients)

- Leucopénie
- Frissons
- Toux, sècheresse nasale
- Coloration anormale des urines
- Hémorroïdes, rectorragies, gingivorragies, odynophagie, épigastralgies
- Augmentation de la sécrétion lacrymale
- Lombalgies, arthralgies
- Sensations anormales dans les extrémités
- Oedèmes des membres et périorbitaires
- Fièvre
- Xérose, prurit, acné, hyperpigmentation de la peau
- Bouffées de chaleur
- Décoloration des ongles
- Dysesthésies
- Dyspnée
- Dépression
- Difficultés à s'endormir
- Elévation des enzymes pancréatiques

Effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1 % des patients)

- Pancréatite
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance hépatique

Effets indésirables rares (0,01 à 0,1 % des patients)

- Perforation intestinale
- Allongement de l'intervalle QT

Variable	Sunitinib (N=375)			Interferon Alfa (N=360)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
			percent			
Adverse event						
Diarrhea†	53	5	0	12	0	0
Fatigue†	51	7	0	51	11	1
Nausea	44	3	0	33	1	0
Stomatitis	25	1	0	2	1	0
Vomiting†	24	4	0	10	1	0
Hypertension†	24	8	0	1	1	0
Hand–foot syndrome†	20	5	0	1	0	0
Mucosal inflammation	20	2	0	1	1	0
Rash	19	1	1	6	1	0
Asthenia	17	4	0	20	4	0
Dry skin	16	1	0	5	0	0
Skin discoloration	16	0	0	0	0	0
Changes in hair color	14	0	0	1	0	0
Epistaxis	12	1	0	1	0	0
Pain in a limb	11	1	0	3	0	0
Headache	11	1	0	14	0	0
Dry mouth	11	0	0	6	1	0
Decline in ejection fraction	10	2	0	3	1	0
Pyrexia	7	1	0	34	0	0
Chills	6	1	0	29	0	0
Myalgia	5	1	0	16	1	0
Influenza-like illness	1	0	0	7	1	0
Laboratory abnormality						
Leukopenia†	78	5	0	56	2	0
Neutropenia†	72	11	1	46	7	0
Anemia	71	3	1	64	4	1
Increased creatinine	66	1	0	49	1	0
Thrombocytopenia†	65	8	0	21	0	0
Lymphopenia†	60	12	0	63	22	0
Increased lipase†	52	13	3	42	5	1
Increased aspartate aminotransferase	52	2	0	34	2	0
Increased alanine aminotransferase	46	2	1	39	2	0
Increased alkaline phosphatase	42	2	0	35	2	0
Increased uric acid	41	0	12	31	0	8
Hypophosphatemia	36	4	1	32	6	0
Increased amylase†	32	4	1	28	2	1
Increased total bilirubin	19	1	0	2	0	0

TABLEAU 3 : Effets secondaires du sunitinib.

D'après Motzer et al (67): Sunitinib versus interféron alfa dans le carcimome rénal métastatique.

1.3.5. Effets secondaires cutanés

1.3.5.1. Effets cutanés propres au sunitinib

- Coloration jaunâtre

Elle serait présente chez 10 à 30 % des patients. Cette coloration serait secondaire à un effet direct du médicament qui contient un pigment jaune vif. Elle survient surtout en début du traitement et s'atténue par la suite. Les localisations constatées de cette pigmentation particulière évoquent un mécanisme photoinduit non expliqué.

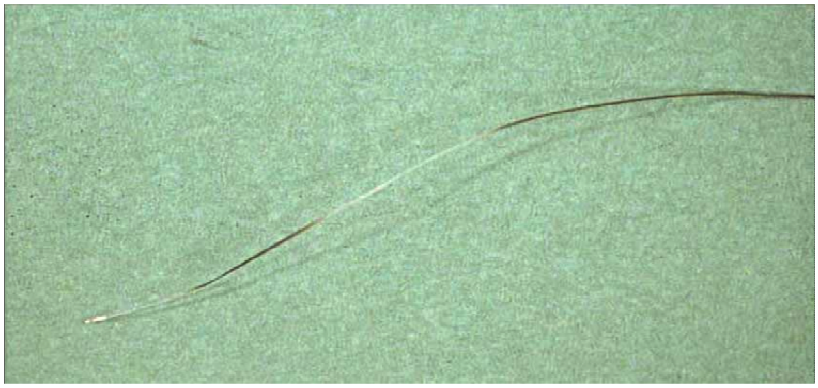
Coloration jaune du visage sous sunitinib. Photo de Autier et al. (31)

- Oedème péri-oculaire

Il affecterait 5 à 10 % des patients. Il a également été constaté des oedèmes des mains, chez quelques patients, là encore d'apparition inconstante au cours des cycles, sans arthralgies associées. Les patients concernés décrivent une diminution de l'œdème pendant les périodes de pause thérapeutique. Il s'agit d'un œdème non infiltré, indolore, qui n'entraîne pas de modification de posologie. Dans l'étude récente de Lee et al. (50), aucune corrélation avec la survenue d'une réaction main-pied n'a été mise en évidence.

- Modification des cheveux

L'anomalie la plus évidente chez les patients sous sunitinib est la dépigmentation des phanères. Les patients voient apparaître fréquemment une racine claire, cette dépigmentation étant réversible à l'arrêt du traitement. Chez certains patients, on peut voir une alternance de bandes dépigmentées et pigmentées au cours des traitement séquentiels. Cette dépigmentation serait secondaire au blocage de la signalisation par KIT (proto-oncogène à activité tyrosine kinase) qui régule le facteur de transcription microphtalmia-associated transcription factor jouant un rôle dans la mélanogénèse. Paradoxalement, l'imatinib inhibe aussi la voie de signalisation c-Kit mais induit une repigmentation (68). Le délai d'apparition est là encore très variable. Aucune corrélation avec la survenue d'une réaction main-pied n'a été mise en évidence dans l'étude de Lee et al. (50).



Alternance de dépigmentation et repigmentation des cheveux au cours d'un traitement séquentiel par sunitinib. Photo de Robert et al. (52)

Une alopécie diffuse se développe également chez 5 à 10 % des patients.

Des patients rapportent également des changements de texture, avec souvent des cheveux plus secs.

- Erythème du visage

Il est moins fréquemment rapporté avec le sunitinib qu'avec le sorafenib. Ces éruptions sont dans la majorité des cas asymptomatiques et sont surtout remarquées par l'entourage. L'hypothèse d'une infection à Malasseziae a été émise, par superposition aux érythèmes sous sorafenib. Des cas d'éruption acnéique faciale sont décrites, comparées à une dermite séborrhéique (69).

Dans la littérature, Lee et al. (50) font état de 11 érythèmes faciaux sur 119 patients dans un délai d'apparition variant de 1 semaine à 8 mois après le début du traitement sans préciser les conditions de disparition, 15 éruptions érythémateuses du tronc, alors que dans l'étude comparant le sunitinib versus interferon, 19 « rash » sont rapportés sans plus de précision (67).

- Erythème du scrotum

Billemont et al. (70) ont constaté chez 12 ,5 % des patients recevant le sunitinib la survenue d'un érythème avec desquamation scrotale, environ 2 semaines après le début du traitement. Chez 3 patients, l'analyse histopathologique était similaire à celle du psoriasis, avec acanthose et parakératose.

- Nécrose des extrémités :

Deux cas d'ulcérations nécrotiques sous sunitinib ont été récemment décrits. Dans un des cas il s'agissait d'une patiente de 50 ans porteuse d'une acropathie ulcéromutilante de Thévenard, hypertendue, qui présentait un mois après l'introduction de sunitinib administré pour un cancer du rein, des ulcérations extensives sévères, nécrotiques des extrémités (71). Le traitement associait arrêt du sunitinib, antibiothérapie et parage chirurgical. Ce terrain de dysrégulation neurovasculaire, était décompensé par le sunitinib, avec probable microangiopathie ajoutée. Dans cette observation, la présentation clinique pouvait être considérée comme une réaction main-pied gravissime en raison de cet état cutané précaire antérieur. Dans la deuxième observation, il s'agissait d'un homme de 70 ans, hypertendu, diabétique de type 2, qui voyait apparaître 8 jours après l'initiation du sunitinib pour un carcinome rénal à cellules claires une nécrose infectée du pied, traitée par antibiothérapie et amputation. Là encore, il pouvait s'agir d'une variante de réaction main-pied aggravée par l'état vasculaire précaire (72).
La physiopathologie de la genèse de ces ulcères demeure incomprise. Alors que des ulcérations sont observées sous sunitinib, ce même traitement permettait l'amélioration des ulcères chez une patiente atteinte du syndrome de Klippel-Trenaunay, probablement par des effets ou des cibles différentes, encore inconnues (59).

- Réactions d'hypersensibilité ou angioedème

Elles sont très peu décrites dans la littérature. Un patient de 51 ans ayant eu une réaction d'hypersensibilité à type d'urticaire avec œdème du visage 4 jours après le début du sunitinib, a pu poursuivre son traitement après un protocole d'induction de tolérance associé à une prémédication. A noter qu'aucun bilan allergologique préalable n'avait été réalisé (73). Cinquante cinq cas d'angioedème sous sunitinib ont été déclarés à l'European Medicines Agency.

1.3.5.2. Effets cutanés communs au sorafenib et sunitinib (cf 1.2.5.2)

Les effets précédemment cités, hémorragies sous unguéales en flammèches, xérose et réaction main-pied surviennent également lors du traitement par sunitinib.

1.4. LE BEVACIZUMAB

1.4.1. Mécanismes d'actions

Le bevacizumab a été le premier médicament anti-angiogénique développé à partir de 1997. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti VEGF de type IgG1 qui se lie électivement au VEGF humain, bloquant sa fixation à son récepteur à la surface des cellules endothéliales et neutralisant ainsi son activité biologique. Le bevacizumab a un effet additif voire synergique avec les médicaments cytotoxiques classiques.

1.4.2. Indications

1.4.2.1 AMM du bevacizumab

Le bevacizumab est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Le bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué depuis août 2007 en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (74).

Il est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel.

1.4.2.2. Cancer métastatique du colon ou du rectum

L'indication première du bevacizumab est le traitement de première ligne du cancer métastatique du colon ou du rectum en association avec une chimiothérapie par IFL (irinotecan et 5-fluoro-uracile). Il a obtenu l'AMM en janvier 2005. Son efficacité a été prouvée dans une étude de phase III comparant cette association à l'IFL + placebo avec une augmentation significative de la survie globale (20,3 mois versus 15,6 mois) (74).

1.4.2.3. Cancer bronchique non à petites cellules

Un autre essai de phase III incluant 878 patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules stade IIIB ou IV par du carboplatine avec du paclitaxel avec ou sans bevacizumab en première ligne métastatique. La médiane de survie globale était supérieure pour les patients recevant du bevacizumab (12,3 mois versus 10,3 mois).

1.4.2.4. Cancer du rein avancé

Dans le cancer du rein métastatique, un essai de phase III incluait 641 patients qui recevaient en première ligne de traitement de l'interféron alpha seul ou en association avec bevacizumab. Dans le groupe recevant du bevacizumab, la médiane de survie sans progression était significativement plus longue (74).

1.4.2.5. Cancer du sein métastatique

Une étude de phase III a montré l'efficacité du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique, en première ligne en comparant le paclitaxel seul ou en association au bevacizumab. L'association permettait une augmentation de la survie de 5,9 à 11,8 mois, mais la médiane de survie globale était équivalente dans les 2 groupes (75).

1.4.2.6. Perspectives de traitement

De nombreux essais de phase III sont en cours dans les GIST, les cancers du colon, de l'ovaire, de l'estomac et de la prostate.

1.4.3. Modalités d'administration et contre-indications

1.4.3.1. Modalités d'administration

Le bevacizumab est recommandé à la posologie de 10 mg/kg, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse.

1.4.3.2. Contre-indications

Les contre-indications sont les métastases non traitées du système nerveux central, les infarctus ou accidents vasculaires récents, l'HTA non contrôlée, les interventions chirurgicales de moins de 28 jours, les plaies non cicatrisées.

1.4.3.3. Effets secondaires (76)

Le plus souvent, les effets secondaires sont sans gravité :
- HTA
- protéinurie asymptomatique
- hémorragie minime

Il est important d'informer les patients des effets secondaires graves cependant rares (< 5%) :
- perforations digestives
- retards de cicatrisation
- accidents vasculaires artériels
- syndrome néphrotique

1.4.4. De très rares effets secondaire cutanés décrits dans la littérature

Une publication fait état d'un patient de 40 ans traité par une association comprenant Folfox® et bevacizumab, présentant des papules érythémateuses du tronc et du visage, récidivant à chaque administration de bevacizumab.

Il n' y aurait pas de corrélation avec la réponse thérapeutique (77).

Beaucoup plus récemment, 3 cas de réaction main-pied ont été rapportés dans la littérature chez des patients japonais (78). Pour les 3 patients, le bevacizumab était accompagné d'un traitement par docetaxel et carboplatine. Le traitement se compliquait après un mois d'érythrodysesthésies plantaires chez le premier patient et palmoplantaires chez le deuxième et le troisième, avec sensations de brûlures, érythème et phlyctènes limités aux points de pression. L'arrêt du bevacizumab aurait alors permis la cicatrisation. Un examen histologique réalisé chez le troisième patient révélait une acanthose irrégulière et une inflammation du derme superficiel. Il est difficile de corréler strictement cette réaction au bevacizumab car les auteurs ne précisent pas si les autres traitements ont été poursuivis.

1.5. Algorithme de traitement du cancer rénal métastatique

Dans le traitement du cancer du rein à cellules claires de pronostic bon à intermédiaire, le sunitinib en monothérapie ou l'association bevacizumab et IFN alpha présentent une efficacité avec un niveau de preuve I.
Dans le traitement de deuxième ligne du cancer du rein métastatique, en cas d'échec à un traitement par cytokines, le sorafenib est le traitement de choix (79).

2e PARTIE : LES ERYTHRODYSESTHESIES PALMOPLANTAIRES

INTRODUCTION

Les érythrodysesthésies palmoplantaires (EPP), également nommées « syndrome main-pied », « érythème acral » sont des réactions communes causées par de multiples thérapeutiques anticancéreuses. Leur description apparait la première fois dans la littérature en 1974 par Zuehlke et al. (80) chez des patients recevant une thérapie par mitotane.
Les thérapies les plus fréquemment associées sont (81, 82):
- le 5 fluorouracil (5FU), la capecitabine (Xeloda®), le tegafur (UFT®), la vinorelbine (Navelbine®), la doxorubicine liposomale (Caelyx®), le docetaxel (Taxotère®), l'irinotecan (Campto®), la doxorubicine (Adriamycine®), la cytarabine (Aracytine®), la floxuridine (UDR®), le cisplatine, le cyclophosphamide (Endoxan®), le methotrexate
L. Hueso et al. (79) ont raporté 44 cas d'érythème acral sur 2186 patients recevant des chimiothérapies, 41,6% des patients sous doxorubicine liposomale étaient atteints d'EPP.

2.1. Aspects cliniques

Les symptômes précoces conduisant le patient à consulter sont des paresthésies à type de brûlures, picotements, atteignant les paumes et les plantes, y compris les pulpes débutant 1 à 2 jours après la cure. En quelques jours, des zones érythémateuses apparaissent, avec secondairement si l'EPP est non prise en considération évolution rapide vers un œdème, une phlyctène, des bulles, jusqu'aux érosions voire ulcérations. Il peut également exister une desquamation importante. Les paumes seraient plus fréquemment touchées que les plantes (83).
L'EPP est dose dépendant, elle a tendance à s'aggraver avec le nombre de cures, avec possible cicatrisation durant l'intercure et régression lors de l'arrêt définitif de la thérapeutique en cause. L'EPP cicatrise sans séquelle (81, 82).

La gène fonctionnelle est variable, et souvent corrélée à l'intensité et à la sévérité de la présentation clinique. Elle peut aller d'un inconfort lors de la marche ou de la préhension d'objets, jusqu'à une incapacité totale à la marche, obligeant le patient à se déplacer à l'aide d'un fauteuil roulant ou le confinant chez lui, l'empêchant de réaliser les gestes les plus simples de la vie quotidienne (boutonner un vêtement…), et isolant ainsi le patient en le rendant dépendant.

C'est la raison pour laquelle, il est indispensable d'apprendre au patient à reconnaître le plus précocement possible les premiers symptômes de l'EPP, pour ajuster sur avis médical les posologies voire pour interrompre le traitement.
La sévérité de l'EPP fait l'objet de plusieurs classifications basées sur la présentation clinique et la gène fonctionnelle.

2.2.Classification

Il existe plusieurs classifications de l'EPP permettant de la grader et qui peuvent être utilisées dans les essais cliniques. Ces classifications reposent sur les manifestations cliniques et surtout sur la gêne fonctionnelle en proposant trois ou quatre grades. Les classifications les plus utilisées sont les critères NCI-CTC (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria), WHO (World Health Organisation) ou encore celle utilisée dans les essais cliniques portant sur la capecitabine. Ces classifications sont détaillées dans le tableau 4 (81).
Nous utiliserons tout au long de ce travail la classification NCI-CTC.

Grades NCI	**Définition NCI**		
1	Modification de la peau sans douleur		
2	Modification de la peau avec inconfort n'interférant pas sur les actvités		
3	Modification de la peau avec inconfort interférant sur les actvités		
Grades WHO	**Définition WHO**	**Lésions cliniques**	**Lésions histologiques**
1	Dysesthésies, paresthésies, picotements	érytheme	Dilatation des vaisseauxdu derme superficiel
2	Difficultés à tenir des objets et à la marche, erythème et œdème sans douleur	1+œdème	
3	Erythème et œdème douloureux palmoplantaire, érythème périunguéal	2+fissuration	Kératinocytes nécrotiques dans le couches
4	Desquamation, ulcération, douleur sévère	3+ulcérations	Nécrose épidermique totale
Grades de tests cliniques	**Domaine clinique**	**Domaine fonctionnel**	
1	Engourdissement, dysesthésies, paresthésies, picotement indolore ou érythème simple	Inconfort ne perturbant pas les activités normales	
2	Erythème douloureux avec œdème	Inconfort affectant les activités de la vie quotidienne	
3	Desquamation humide, ulcération, douleurs sévères	Inconfort sévère, incapacité de travail et d'accomplir les actes de la vie quotidienne	

TABLEAU 4 : Classification des syndromes main-pied
d'après M. Janush et al. (81)

2.3. Physiopathologie

La pathogénie de ces manifestations probablement multifactorielles demeure encore incomprise, et il existe à ce jour de multiples hypothèses.

2.3.1. EPP et effet dose et temps-dépendant

Une des constatations indéniables faites dans les nombreuses études concernant les EPP est le caractère dose-dépendant de ces manifestations.
Les drogues avec taux sériques élevés ou élimination faible sont plus souvent en cause dans les EPP, c'est le cas de la doxorubicine liposomale et de la capecitabine (84). La doxorubicine liposomale a une demi-vie prolongée de 55 heures, et l'EPP a été rapportée jusqu'à chez 48% des patients. Dans l'étude de Hueso et al. (79), cette drogue était la plus fréquemment en cause avec survenue d'EPP chez 41,6% des patients recevant ce traitement. Lorusso et al. (85) suggèrent que l'augmentation de la prévalence des EPP survient avec la forme liposomale, mais également lorsque les doses sont augmentées, évoquant un effet dose-dépendant.

Dans cette même étude (79), le 5-FU administré en continu est plus pourvoyeur d'EPP que le 5-FU utilisé en bolus (21,7% vs 0,7%), en rapport avec un processus temps- dépendant.

La capécitabine, pro-drogue du 5-FU administrée oralement et quotidiennement (pendant 14 jours suivis de 7 jours d'arrêt) provoque plus d'EPP. L'EPP survient dans la moitié des cas lors du premier cycle de traitement par capecitabine, mais les grades les plus sévères surviennent lors du deuxième cycle, suggérant là encore un effet dose-dépendant lié à un effet cumulé de la chimiothérapie (81).

2.3.2. EPP et rôle de la cyclooxygénase 2 (COX 2)

Une autre hypothèse est qu'une surexpression de cyclooxygénase 2 (COX 2) puisse être un médiateur potentiel de SMP, par un processus inflammatoire. Cette thèse est soutenue par le fait que l'association d'un inhibiteur de COX 2 à la capecitabine lors d'une étude réalisée entre 1999 et 2000 a permis une diminution significative de la survenue d'EPP (86).

2.3.3. Prédisposition génétique

Elle est évoquée dans une étude portant sur 23 patients coréens traités par une association capecitabine-docexatel pour un cancer de l'estomac, 52% des patients présentaient une EPP de grade 3, prévalence plus élevée que dans les autres études (habituellement 24%) (87).

2.3.4. Localisation aux extrémités

Il n'y a pas d'explication quant à la localisation typique aux extrémités palmoplantaires, bien que cela soit probablement en rapport avec des facteurs physiques distinguant ces zones du reste du corps.

- Excrétion par les glandes eccrines :
Les régions palmoplantaires sont les parties corporelles les plus riches en glandes eccrines. L'étude de 10 patients recevant de la doxorubicine liposomale pour divers cancers, a mis en évidence par des techniques de fluorescence, des taux importants du médicament dans les canaux excréteurs des glandes eccrines, en palmoplantaire principalement mais également dans la région axillaire (2 patients présentant une EPP de grade 3 avaient une atteinte axillaire). Ces résultats suggéraient que la chimiothérapie était délivrée au niveau de la peau par la sueur et qu'en limitant l'hyperhydrose, il serait possible d'atténuer ces EPP (88).
Des travaux d'immunohistochimie concluent à des anomalies d'expression de molécules d'adhésion dans l'appareil eccrine favorisant la présence de cellules natural killers (NK) conduisant à une cytotoxicité directe (89).

- Le rôle des traumatismes et de la pression est évoqué par Lyass et al. (90) qui ont rapporté chez 45 patients recevant des posologies variables de doxorubicine liposomale en traitement de cancer pulmonaire métastatique, des dermatoses siégeant en axillaire, sacré ou inguinal semblables aux EPP.

- Le turnover élevé des kératinocytes : les rendrait susceptibles à la toxicité des chimiothérapies. Cette hypothèse est renforcée par les travaux de Janush et al. (82), où il est constaté une hyperprolifération compensatoire de la couche épidermique basale.

2.4. Histologie

Il n'existe pas de signes spécifiques d'EPP, mais des signes orientant vers le diagnostic, avec principalement une toxicité kératinocytaire basale.
L'épiderme est fréquemment hyperplasique avec une dyskératose et une syringométaplasie. Des biopsies cutanées des EPP ont été réalisées chez 12 des 44 patients de l'étude de Hueso et al. (79), une corrélation anatomoclinique a pu être réalisée. Alors que dans l'EPP de grade 1, étaient notées une dilatation vasculaire et une diminution de la couche basale, dans l'EPP de grade 2, un œdème du derme papillaire était également observé, avec dermite d'interface, dégénérescence de la couche basale et nécrose kératinocytaire isolée. La nécrose kératinocytaire était encore plus marquée lors de l'EPP de grade 3, et pouvait même atteindre tout l'épiderme (79).

2.5. Prise en charge de l'EPP

Plusieurs méthodes ont été proposées par les auteurs dans des petites séries, mais leur efficacité doit être évaluée par des études prospectives, randomisées et contrôlées. Une prise en charge optimale est nécessaire pour éviter les modifications de doses voire l'arrêt d'un traitement indispensable.

2.5.1. Education, hygiène et refroidissement

2.5.1.1. Education des patients

- Il est indispensable d'informer le patient avant l'initiation du traitement de la possibilité d'EPP. L'information doit être écrite, lue et expliquée au patient avec des mots simples, en faisant référence à des exemples concrets, il faut faire reformuler au patient les explications pour vérifier la bonne compréhension.
- Le patient doit apprendre à déceler les signes annonciateurs de l'EPP et ne pas attendre un stade avancé pour en informer le médecin. Il est important qu'il prenne conscience de l'évolution rapide et que le but est la prise en charge précoce de ces troubles pour éviter l'arrêt du traitement.
- II est nécessaire d'inciter le patient à contacter l'oncologue ou le dermatologue pour lui exposer les symptômes et discuter d'éventuelles modifications de doses.
- Les règles d'hygiène sont à respecter.

2.5.1.2. Mesures d'hygiène (81)

Les sollicitations physiques conduisant à des traumatismes par hyperpression ou friction des mains et des pieds sont contre-indiquées (course à pieds, jardinage). Le chaussage doit être de qualité (confortable, non serré, sans talon). Dans la mesure du possible, une prise en charge préalable puis régulière par un podologue-pédicure paraît précieuse pour déceler des troubles de la statique plantaire (mauvais positionnements du pied) et éventuellement guider la prescription de semelles. Le port de chaussettes de coton, limitant la transpiration est conseillé.

L'application d'émollients dès le début du traitement paraît être intéressante.
- Des températures élevées aux extrémités doivent être évitées car elles augmentent le phénomène de sudation et de ce fait l'EPP.
- Cette recommandation va de paire avec le refroidissement des extrémités.

2.5.1.3. Refroidissement des extrémités

Son but est de limiter la toxicité en créant une vasoconstriction locale. Une étude rétrospective a été réalisée sur 20 patientes traitées par doxorubicine liposomale pour un carcinome ovarien (91). Pendant la perfusion et les 24 heures suivant la chimiothérapie, les poignets et les chevilles de 17 patientes étaient entourés de manchons froids et il leur était demandé de consommer des boissons fraîches. Parmi les 17 patients, seule une a présenté une EPP de grade 3, aucune de grade 1-2, alors que 2 des 3 patientes ne suivant pas ces mesures présentaient une EPP de grade 1-2, et une de grade 3. Ces résultats sont en faveur d'un effet bénéfique du refroidissement. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective dans laquelle les 2 populations étaient inégales.

Une étude plus récente confirme ces résultats (92). Cinquante-trois patients recevaient une chimiothérapie par paclitaxel ou carboplatine seules ou en association. Tous les patients recevaient une prophylaxie par dexamethasone et pyridoxine. Chez 38 patients, était appliquée de la glace sur les extrémités durant la perfusion, dans ce groupe seuls 2 patients ont présenté une EPP, alors que 9 patients ne bénéficiant pas du refroidissement présentaient une EPP.

On peut conseiller au patient d'immerger les extrémités dans l'eau fraîche en évitant le froid extrême.

2.5.2. Traitements locaux

2.5.2.1. Emollients

L'utilisation d'émollients apparaît être une consigne prudente pour les patients (83). L'application doit être régulière et débutée avant le début des symptômes. Le port de chaussettes ou gants de coton permet une meilleure absorption sudorale. Les émollients sont variés (vaseline, dérivé de la lanoline…) et seront prescrits en fonction des habitudes et des souhaits des patients pour permettre une meilleure observance (93). Aucune étude comparative n'a été réalisée, et aucun émollient n'a paru plus efficace que les autres (93).

2.5.2.2. Corticoïdes locaux

Leur utilisation est rapportée largement dans la littérature, sans qu'il y ait d'étude comparative. Alors qu'ils ont des propriétés anti-inflammatoires, leur prescription doit rester prudente, car leur utilisation prolongée peut conduire à une atrophie cutanée (83).

2.5.2.3. Henné en topique

Une équipe turque a constaté l'absence d'érythrodysesthésie palmaire chez une patiente recevant de la capecitabine alors qu'il existait une érythrodysesthésie plantaire importante de garde 3 dès le premier cycle (94). Les mains de la patiente étaient ornées de dessins traditionnels réalisés au henné. Le henné est un arbuste épineux de la famille des Lythracées dont les feuilles produisent des teintes telles que le rouge et le jaune utilisé en teinture textile et corporelle. Si le henné est bien connu des dermatologues en raison des allergies fréquentes à la P-Phénylène Diamine (PPD) ajouté au henné pour les tatouages provisoires, le henné utilisé dans les tatouages traditionnels aurait des propriétés antifongiques. Ses propriétés anti-oxydantes et immunomodulatrices ont été mises en évidence chez le rat. A partir de cette constatation, le henné a été employé chez 10 patients traités par capecitabine souffrant d'EPP (cancer colique ou pulmonaire) (94). Parmi les 6 patients souffrant d'EPP de grade 3, 4 ont guéri complètement après une semaine d'utilisation, 2 ont noté une amélioration avec grade 1. Les 4 patients initialement avec une EPP de grade 2 ont totalement guéri. La diminution de posologie de capecitabine a ainsi pu être évitée. En plus de son utilisation cosmétique, le henné pourrait donc être utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

2.5.3. Traitements systémiques

2.5.3.1. Pyridoxine (vitamine B6)

Historiquement, la pyridoxine a été utilisée en premier en raison de la ressemblance de l'EPP à l'acrodynie secondaire au déficit en pyridoxine, sachant que quelques chimiothérapies diminuent les fonctions de la pyridoxine. L'efficacité de la pyridoxine a été évaluée dans une étude double aveugle sur un modèle canin recevant de la doxorubicine pegylée, permettant de diminuer l'intensité de l'EPP et de retarder son apparition (95).
Dans une autre étude, la pyridoxine a été administrée à 38 patients recevant la capecitabine à 60 mg/jour pour néoplasie pulmonaire métastatique et l'apparition d'EPP était étudiée. Les résultats étaient comparés à ceux de 40 patients ne recevant pas de pyridoxine (96). Une EPP se développait chez 52,6% des patients ayant reçu la pyridoxine contre 82,5%. Néanmoins, cette étude était non randomisée et rétrospective, sur un faible échantillon de patients, rendant ces résultats difficilement interprétables.

2.5.3.2 . Corticoïdes systémiques

Quelques observations rapportent de façon isolée l'efficacité des corticoïdes systémiques.

La prednisone à la posologie de 1mg/kg a été efficace lors d'EPP secondaire à la cytarabine à visée préventive et curative dans un cas (96).

La prednisolone à 1 mg/kg/j s'est avérée également efficace dans une EPP secondaire au 5-FU, alors que la patiente avait reçu des dermocorticoïdes, du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique et de la pyridoxine sans amélioration. L'efficacité sur cette EPP très invalidante était immédiate selon les auteurs. La prednisolone était par la suite utilisée la veille, le jour de la cure et les 3 jours suivants (97).

En pédiatrie la méthylprednisolone et la prednisone auraient permis une évolution favorable lors d'une EPP secondaire à un traitement par méthotrexate (98).

Une étude plus récente a démontré l'efficacité de la dexaméthasone orale chez 6 patients ayant une EPP secondaire à un traitement par doxorubicine liposomale (99).

2.5.3.3. Vitamine E

Il a été proposé l'utilisation de vitamine E. Cinq patients atteints de cancer du poumon métastatique recevaient un traitement associant capecitabine et docetaxel. Ce traitement se compliquait d' EPP de grade 2 à 3 chez tous les patients. L'introduction de vitamine E à la posologie de 300 mg par jour permettait la guérison après une semaine d'utilisation jour sans réduction de dose. Ce bénéfice serait lié aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes de la vitamine E. Des études randomisées sont nécessaires pour confirmer ces données (100).

2.5.3.4. Celecoxib

Comme cela a été évoqué précédemment, la composante inflammatoire dans l'EPP est non négligeable. L'efficacité du celecoxib (inhibiteur spécifique de COX-2) a été évaluée dans une étude rétrospective sur 67 patients atteints de cancer colorectal métastatique traités par capecitabine. Dans le groupe recevant le celecoxib, il était constaté une diminution significative de l'EPP ≥ grade 1 (12,5% vs 34%, p = 0,037). Cette diminution était cependant non significative du point de vue statistique sur les EPP ≥ grade 3 (3,1% vs 17,1%, p = 0,11). Ces résultats encourageants méritent là aussi d'être confirmés dans une étude prospective. Un essai de phase III est en cours est en cours pour évaluer son efficacité (86).

2.5.3.5. Patch nicotinique

Il a été utilisé efficacement de façon isolée chez une patiente atteinte de cancer colorectal en prévention d'une récidive d'EPP sous 5-FU (101).

2.5.4. Ajustement de doses

L'ensemble de ces mesures a pour but d'éviter les diminutions de posologie, mais parfois ces ajustements sont inévitables tant le handicap provoqué par l'EPP est important. Le caractère dose-dépendant a été rapporté précédemment, et il existe des schémas de diminution de dose en fonction de la symptomatologie.

L'éducation des patients dans la reconnaissance des symptômes parait indispensable pour que l'ajustement des posologies se déroule au mieux. Cela implique également un suivi régulier. Les modalités d'adaptation de dose sont bien codifiées, comme par exemple pour la capecitabine, comme indiqué dans le tableau suivant (tableau 5).

Toxicité en grades	Pendant un cycle de traitement	Adaptation posologique pour le cycle suivant (%de la posologie initiale)
GRADE 1	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
GRADE 2 :		
1e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	100 %
2e apparition		75 %
3e apparition		50 %
4e apparition	Arrêter définitif du traitement	
GRADE 3 :		
1e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
2e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
3e apparition	Arrêter définitif du traitement	
GRADE 4 :		
1e apparition	Arrêt définitif du traitement ou selon la volonté du médecin, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
2e apparition	Arrêter définitif du traitement	

TABLEAU 5 : Adaptation des doses de la capecitabine selon le grade de l'EPP.

D'après la Haute Autorité de Santé (102)

3e PARTIE : LA REACTION MAIN-PIED

INTRODUCTION

La RMP secondaire aux traitements anti-angiogéniques se distingue cliniquement de l'EPP dans sa forme classique. En 2008, Lacouture et al. (103) différenciaient ces 2 formes en nommant « hand foot skin reaction » les érythrodysesthésies secondaires aux traitements par sorafenib ou sunitinib et en réservant le terme « hand foot syndrome » aux érythrodysesthésies classiques décrites précédemment. Il existe une confusion entre ces deux termes, et la terminologie employée varie dans la littérature, rendant son analyse complexe (4).

Nous nommerons réaction main-pied (RMP) cette forme secondaire aux traitement anti-angiogéniques. Les classifications utilisées dans la littérature sont les mêmes que pour l'EPP classique.
La RMP est l'effet secondaire cutané le plus fréquemment rencontré lors du traitement par sorafenib ou sunitinib. Dans la littérature son incidence varie de 9 à 62 % pour les 2 traitements (4).
Une méta-analyse a étudié l'incidence de la RMP sous sorafenib ainsi que ses facteurs de risque. Les essais de phase II et III étaient analysés 4883 patients ont été inclus. Parmi les patients recevant du sorafenib, l'incidence tous grades confondus de la RMP était de 33,8%, dont 8,9 % pour le grade 3, avec une fréquence plus élevée chez les patients atteints de cancer rénal que ceux atteints d'autres néoplasies (104).

Avec le sunitinib, une méta-analyse a inclus 5005 patients parmi 10 essais. L'incidence des RMP de tous grades était de 18,9 %, et de 5,5 % pour les grades 3 (105).

3.1 Aspects cliniques

La RMP est hyperkératosique, avec des lésions bien limitées à type de « corne » sur les zones de pression et de frottement. Cet aspect le distingue de l'EPP observé avec les autres traitements anticancéreux, bien qu'il soit rapporté 2 observations de patientes ayant présenté des EPP hyperkératosiques sous capecitabine (106).

Une hyperkératose plantaire est souvent préexistante et est importante à détecter et à traiter avant l'initiation du traitement, s'aggravant avec le traitement, devenant fissuraire,

oedématiée. Ces atteintes sont particulièrement douloureuses mais il n'y a pas de corrélation entre la présentation clinique et les douleurs, les patients rapportant un véritable handicap fonctionnel, alors que cliniquement les lésions paraissent peu sévères. La RMP a des conséquences sur la qualité de vie, avec notamment au premier plan d'après l'évaluation par les scores de Skindex-16 une atteinte physique, émotionnelle et fonctionnelle (107).
Cet effet paraît pour plusieurs auteurs comme dose dépendant, puisqu'il régresse rapidement à l'arrêt du traitement, ce qui a été particulièrement mis en évidence avec le sunitinib, car les prises sont quotidiennes pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de pause, appréciable chez les patients atteints de RMP, car ces pauses les soulagent considérablement. Cependant, la réintroduction du traitement ne s'accompagne pas toujours de la récidive des signes cutanés (1).

3.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la RMP comme celle des EPP, est encore mal connue. De nombreux auteurs ont essayé d'en rapprocher les mécanismes.

3.2.1. Caractère dose-dépendant

L'effet dose dépendant est encore mal caractérisé, il est basé sur l'expérience clinique commune : lorsque les patients souffrent de RMP, la diminution de posologie voire l'arrêt s'accompagne généralement d'une amélioration rapide des symptômes (108).

Azad et al. (108) ont évoqué la notion de « dose cumulée » de sorafenib corrélée à la sévérité de la RMP. Ceci a été remis en question par Flaherty et al. (109), en effet cette notion de dose cumulée est difficilement applicable aux anti-angiogéniques tels le sorafenib, pour lesquels on se réfère à la dose mensuelle.

Le mécanisme est probablement multifactoriel, il est en effet difficile d'écarter tout risque de RMP pour un patient n'en ayant jamais présenté pendant plusieurs cures, le phénomène étant difficilement prévisible.

3.2.2. Rôle du VEGF, effet anti-angiogénique

L'importance du VEGF a été suggérée dans une étude comparant le sorafenib seul à la combinaison sorafenib avec le bevacizumab dans la survenue de la RMP (108).
Cinquante-quatre patients recevaient le sorafenib seul et 42 patients la combinaison avec le bevacizumab pour des cancers pulmonaires ou prostatiques. Une RMP de grade 2 était observée chez 30% des patients sous sorafenib seul contre 57% recevant l'association (p=0,012). Cet effet potentialisateur est également illustré par l'augmentation d'incidence de la RMP lorsque les patients ont déjà reçu un cycle de bevacizumab avant le sorafenib (108).
En revanche, le bevacizumab ne déclenche seul que de très rares effets secondaires cutanés posant la question complexe d'une incapacité à bloquer le VEGFR présent au niveau cutané.
La prédilection de la RMP pour les zones traumatisées suggère que l'inhibition de VEGF pourrait entrainer un retard de cicatrisation lors de traumatismes minimes.
L'examen histologique cutané montre des altérations épidermiques avec probable atteinte de la maturation kératinocytaire. Or le VEGFR et le FLT-3 inhibés par le sorafenib, ne sont pas exprimés par les kératinocytes (52, 110).

L'importance du VEGF et de l'effet anti-angiogénique est illustrée par deux cas d'ulcérations nécrotiques sous sunitinib finalement considérées par les auteurs comme des RMP.
Dans un des cas il s'agissait d'une patiente de 50 ans porteuse d'une acropathie ulcéromutilante de Thévenard, hypertendue, qui présentait un mois après l'introduction de sunitinib administré pour un cancer du rein, des ulcérations extensives nécrotiques des extrémités (71).
Le traitement associait arrêt du sunitinib, antibiothérapie et parage chirurgical. Ce terrain de dysrégulation neurovasculaire, était décompensé par le sunitinib, avec probable microangiopathie ajoutée. Dans cette observation, la présentation clinique pouvait être considérée comme une réaction main-pied gravissime en raison de cet état cutané précaire préalable.
Dans la deuxième observation, il s'agissait d'un homme de 70 ans, hypertendu, diabétique de type 2, ayant une nécrose infectée du pied apparue 8 jours après l'initiation du sunitinib pour un carcinome rénal à cellules claires : une amputation était réalisée. Là encore, il pouvait s'agir d'une variante de RMP aggravée par l'état vasculaire précaire sous jacent (72).
Ces deux observations ont soulevé l'importance d'évaluer une neuropathie et/ou une micro angiopathie préexistante avant d'initier ces traitements anti-angiogènes.

Dans l'étude d'Azad et al. (108), une corrélation entre la survenue de la RMP sous sorafenib et l'hypertension artérielle a été mise en évidence suggérant là encore un lien avec l'état vasculaire sous-jacent.

3.2.3. Hypersudation

L'hypothèse d'une excrétion eccrine de certains traitements oncologiques a déjà été évoquée précédemment pour expliquer la survenue aux extrémités. Il est rapporté le cas d'un patient traité par sorafenib pour un cancer du rein, amputé d'un membre inférieur, qui aurait développé une RMP érythémateuse desquamative avec atteinte du moignon. Le patient portait régulièrement une prothèse entrainant une augmentation de la chaleur locale et une hyperhydrose (111).

Néanmoins, il a été montré plus récemment l'absence d'excrétion du sorafenib par les glandes eccrines (112).

3.2.4. Phénomène de Koebner

Une des hypothèses avancées dans la RMP est en effet celle de traumatismes préalables à leur survenue, avec cette localisation particulière sur les zones d'hyperkératose secondaires aux hyperpressions.

Une observation récente fait état d'une symptomatologie proche de ces érythrodysesthésies habituellement de localisation palmoplantaire, au niveau des coudes, alors que le patient présentait une hyperkératose préalable. Une variante de phénomène de Koebner y est même évoquée (113).

Il a été décrit également des localisations de ce type de lésion exclusivement aux extrémités digitales secondaire à l'utilisation chronique d'un téléphone portable (114).

3.2.5. Prédisposition génétique

De même que pour les EPP, on note une très forte prévalence de RMP chez des patients asiatiques (Taiwan), avec 78 % des patients sous sorafenib atteints. Cette valeur est cependant à considérer avec prudence, car l'effectif était de 9 patients (110). Plus récemment, Yang et al. (115) se sont interrogés sur ces fortes prévalences : dans une étude japonaise de phase II incluant 129 patients sous sorafenib, l'incidence des RMP était de 55 %. Une étude génétique

multicentrique portant sur 219 patients traités par sunitinib a été menée récemment (116). Les polymorphismes de 12 gènes impliqués dans les toxicités secondaires au traitement ont été étudiés : leucopénie, mucite, et RMP. Le risque de RMP semble associé à un haplotype particulier (ABCB1 TTT) (p=0,035), ABCB1 étant impliqué dans le métabolisme du sunitinib. Une meilleure connaissance de ces déterminants génétiques de toxicité pourrait permettre de mieux appréhender ces traitements anti-angiogènes pour chaque patient.

A noter l'absence de corrélation entre l'efficacité du traitement et la RMP (50).

3.3. Classification

Les classifications employées sont les mêmes que pour les EPP. La plus employée est la classification selon les critères NCI (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria), c'est celle que nous utiliserons (tableau 1).

3.4. Histologie

- Atteinte épidermique

Un amincissement voire une disparition de la couche granuleuse est mise en évidence fréquemment. L'épiderme est le plus souvent acanthosique, parakératosique, et hyperkératosique (52, 110, 117).

Une des caractéristiques principales est l'atteinte kératinocytaire avec éosinophylie, et dégénérescence vacuolaire kératinocytaire. Cette atteinte dépend de la durée d'exposition au traitement (118).

Des biopsies cutanées ont été réalisées chez 7 patients présentant une RMP secondaire à un traitement par sorafenib ou sunitinib. Quand la durée du traitement était inférieure à 30 jours, les lésions atteignaient les couches granuleuses et spineuses, et quand celui ci excédait les 30 jours, les altérations affectaient le stratum corneum. De plus, les résultats histologiques suggèrent un mécanisme adaptatif car dans cette même étude la nécrose kératinocytaire n'est pas visible après 30 jours de traitement. On note également des troubles de la différenciation kératinocytaire avec présence de mitoses dans les couches épidermiques basales (52).

- Atteinte dermique :

Elle est non spécifique, avec une dilatation des vaisseaux, infiltrat pérvivasculaire mononucléaire, et rares éosinophyles. Aucune vasculite ni nécrose fibrinoïde n'est notée. Un cas de syringométaplasie est décrit, soulevant l'hypothèse d'une atteinte des glandes eccrines comme dans l'EPP (110).

3.5. Prise en charge de la RMP

3.5.1 Mesures préalables (1, 103, 118)

3.5.1.1. Examen clinique

Avant de débuter le traitement, l'ensemble du tégument doit être examiné, notamment les régions palmo-plantaires, pour déceler des facteurs prédisposant à la RMP : une hyperkératose préexistante, une déformation, un trouble de la statique plantaire, faisant solliciter l'avis d'un podologue.

3.5.1.2. Soins de pédicurie/podologie

Si il existe des troubles de la statique plantaire, ceux ci peuvent être corrigés par des orthèses plantaires ou semelles. Les soins de pédicurie préalables, avec une détersion manuelle douce peuvent améliorer l'hyperkératose (103).
Malheureusement, le prix de ces prestations très peu remboursées constitue un obstacle pour un grand nombre de patients. Si ces soins doivent être poursuivis durant le traitement, il faut éviter de les réaliser durant une RMP importante en raison de la grande sensibilité palmoplantaire.

3.5.1.3. Application d'émollients

L'application d'émollients avant l'initiation du traitement est conseillée, mais ne repose sur aucune étude, mais des expériences personnelles. En pratique, l'observance avant traitement anti-angiogénique est difficile surtout chez les patients de sexe masculin.

3.5.2. Traitements curatifs

3.5.2.1. Traitements topiques

- Emollients

En cas d'hyperkératose, les auteurs proposent (118) :

- urée : à 40 % contenues dans des crèmes. L'urée dissout la matrice intercellulaire, diminue l'épaisseur de l'épiderme et sa prolifération. Bouché et al. (119) conseillent la préparation suivante : urée : 40 g, eau purifiée : 40 g, Excipial® lipocrème : 20 g, qui a été le plus largement prescrit dans notre étude, car remboursé, en mentionnant sur la prescription « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

Citons également crème pied Xerial® 30 ou 50, Eucerin® crème pieds 10 %.

- Vaseline + acide salicylique : vaseline (Codex®) salicylée 20 % ou 30 % une fois par jour (en occlusif le soir), remboursé.

Une étude randomisée, double aveugle, de phase II est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de 4 différents traitements : crème à l'urée 40%, crème flucinonide, crème à 0,1% de tazarotène, et crème Udderly Smooth udder cream® pour le traitement des RMP sous sorafenib (120).

- Dermocorticoïdes

Si les lésions sont érythémateuses, inflammatoires, le clobetasol 0,05 % peut être prescrit.

- Autres

Plus récemment l'association prednicarbate 0,25% avec de l'acide fucidique en crème, et de la dexanthenol a été efficace dans une RMP secondaire à du sorafenib chez un adolescent de 14 ans (121).

Il a été proposé pour le contrôle de la douleur, l'usage local de lidocaïne 2% topique. (103).

3.5.2.2. Traitements systémiques

De nombreux auteurs évoquent par analogie les mêmes traitements systémiques que pour les EPP : pyridoxine, anti-COX-2 (4, 105).

La pyridoxine à la dose maximale de 800 mg/jour a été administrée dans l'étude de Azad et al. (108), sans évaluation de son efficacité.

3.5.2.3. Réduction de doses

Les différentes stratégies proposées dépendent du grade de sévérité et du nombre antérieur d'épisodes de RMP (103).

Il est recommandé **en cas de grade 1** de poursuivre le traitement à la même posologie avec des traitements topiques (émollients, kératolytiques).

Si la RMP est de grade 2, et qu'il s'agit du premier épisode : les traitements topiques symptomatiques (dermocorticoïdes) sont à instituer rapidement, et les posologies doivent être diminuées au minimum 7 jours et jusqu'à 28 jours : sorafenib : 400 mg / jour et sunitinib 25 mg / jour. Si la toxicité diminue à un grade 0 ou 1, les posologies initiales peuvent être reprises. Dans le cas contraire, il faut interrompre le traitement au minimum pendant 7 jours et le reprendre à dose réduite : sorafenib : 400 mg / jour et sunitinib 25 mg / jour, puis augmenter la dose.
Si il s'agit du second ou du troisième épisode, les posologies sont à diminuer d'un « niveau » (400 mg pour le sorafenib, ou 37,5 mg pour le sunitinib).
En cas de quatrième épisode, la poursuite du traitement est à discuter au cas par cas, en tenant bien sûr compte de l'avis du patient.

Si la RMP est de grade 3, en cas de premier épisode, en plus des traitements topiques, le traitement anti-angiogénique doit être interrompu au minimum 7 jours jusqu'à amélioration en un grade 0 ou 1, puis repris en diminuant la posologie d'un niveau. Si l'amélioration cutanée persiste pendant 7 jours, la dose peut être ré-augmentée d'un niveau.
Si c'est le deuxième épisode de RMP de grade 3, les mesures sont les mêmes, et la reprise du traitement sera discutée avec le patient.
Au troisième épisode, l'arrêt définitif du traitement est proposé.

4e PARTIE : EFFETS INDESIRABLES CUTANES DU SORAFENIB, SUNITINIB ET BEVACIZUMAB : ETUDE PROSPECTIVE DE 51 CAS

4.1. Matériel et méthodes

4.1.1. Malades examinés

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 51 patients suivis au Centre Alexis Vautrin, recevant un des traitements anti-angiogéniques sorafenib, sunitinib ou bevacizumab, entre septembre 2008 et mars 2010. Ces malades étaient vus au décours de la consultation avec l'oncologue, et si possible dès l'instauration du traitement.

4.1.2. Déroulement de la première consultation

Au décours de cette première consultation, les éléments suivants étaient répertoriés :
- âge
- sexe
- localisation du cancer : rénal/autre
- date du début du traitement anti-angiogénique
- autres traitements systémiques du cancer, et effets secondaires cutanés éventuels79
- antécédents d'HTA.

Les effets secondaires cutanés étaient exposés au patient, oralement ou à l'aide d'une fiche d'informations. La RMP était expliquée à l'aide de mots simples : signes annonciateurs, symptômes, conséquences sur les actes de la vie quotidienne (« brûlures », « rougeurs », « douleurs », « corne »).
Il était autant que possible conseillé aux patients de consulter un podologue-pédicure, d'autant plus en cas d'hyperkératose préexistante : pour étude de la statique plantaire (détection des éventuels malpositions), au besoin réalisation de semelles absorbantes, et pour soins de pédicurie.
Il était recommandé au patient de suivre les points suivants :
- éviter le contact prolongé des mains et des pieds dans l'eau chaude
- éviter les traumatismes
- porter des chaussures confortables, larges, sans talon

- appliquer des émollients fréquemment sur tout le corps, y compris esur les paumes et les plantes et au moindre symptôme de RMP sous occlusion.

Une ordonnance comportant un émollient était remise au patient (Dexeryl®). Le patient était tenu d'appliquer quotidiennement l'émollient sur les mains et les pieds. En cas d'hyperkératose préalable, une préparation à l'urée était prescrite : urée 30 g, eau purifiée : 40 g, Excipial® lipocrème 30 g, en précisant : « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalents disponibles ».

Les coordonnées du service de dermatologie étaient laissées au patient.

L'examen clinique cutané était réalisé.

Si nous étions amenés à voir le patient alors que le traitement était déjà débuté, les mêmes informations étaient répertoriées, en y ajoutant : les antécédents cutanés lors du traitement, ceux ayant entrainé une modification de posologie, les antécédents de RMP. Les informations étaient à nouveau énoncées, et une nouvelle ordonnance remise et expliquée.

4.1.3. Suivi des malades et recueil des données

Les patients étaient suivis sur le plan dermatologique parallèlement à leur suivi oncologique, c'est à dire au moins mensuellement dans la majorité des cas.
A chaque consultation, étaient notés :
- la tension artérielle (TA) prise par une infirmière
- les éventuels effets secondaires cutanés notés par le patient durant la cure, et lors de l'examen clinique

En cas de RMP, l'observance des traitements préconisés était évaluée, ainsi que le retentissement sur la vie quotidienne. La sévérité de la RMP était évaluée selon la classification définie par le NCI (National Cancer Institue). Des photographies des lésions étaient prises dès que possible. La poursuite, la diminution, ou l'arrêt du traitement étaient discutés avec les oncologues. Si le traitement était modifié pour une raison non dermatologique, cela était noté également.

4.2. Analyse statistique

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel.
L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.2, dans le service d'Épidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy (Docteur Latarche).

L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques socio-démographiques des patients, de leurs antécédents, de la maladie, et des manifestations cutanées, notamment des RMP observées sous traitements anti-angiogéniques et de leurs mesures préventives et curatives et de l'information reçue à l'introduction du traitement. Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, leur valeur minimale et maximale, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.
L'incidence des RMP a été calculée avec son intervalle de confiance (IC) à 95 %.
Les caractéristiques des sujets ont été comparées selon qu'ils ont ou non développé une RMP pour les variables quantitatives, par un test t de Student ou test de rang (Mann et Whitney) en l'absence de distribution normale des variables, et pour les variables qualitatives par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher en fonction des conditions d'application.
Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

4.3. Résultats

4.3.1. Caractéristiques des malades

Cent cinquante six malades ont reçu un traitement anti-angiogénique entre septembre 2008 et mars 2010. Nous avons concentré notre étude sur le cancer rénal à cellules claires (tumeur de Gravitz) pour des raisons pratiques d'organisation. Nous avons inclus dans l'étude 6 patients ayant un autre type de cancer : carcinome adénoïde kystique, chémodectome carotidien, carcinome neuroendocrine du grêle, carcinome urtothélial vésical, carcinome canalaire mammaire infiltrant, adénocarcinome rectosigmoïdien lieberkühnien.
Ont été inclus en tout 51 patients :
- 7 patients sous sorafenib (Nexavar®)
- 38 patients sous sunitinib (Sutent®)
- 6 patients sous bevacizumab (Avastin®).

Les 105 patients restants n'ont pas été inclus, car soit ils n'avaient jamais été vus en consultation, soit en raison d'un suivi trop irrégulier.
Nous ferons référence dans l'étude à 2 patients sous sunitinib, non inclus car issus d'un autre centre d'oncologie (Centre d'Oncologie de Gentilly), et adressés spécialement pour un motif dermatologique.
Parmi les 51 patients, 15 recevaient le traitement avant l'inclusion.

4.3.1.1. Sexe et âge des patients

La majorité des patients étaient des hommes avec 36 patients sur 51.
L'âge moyen des malades était de 63 ans avec des extrêmes allant de 38 à 78 ans.
Nous avons comparé les sujets vus et perdus de vue sur des critères de sexe, d'âge, pour chacun des 3 traitements :
- la population recevant le sorafenib vue en consultation était statistiquement comparable en sexe et en âge à la population perdue de vue (soit 7 patients) : moyenne d'âge de 60,7 ans ± 15 ans contre 73,1 ans chez les patients perdus de vue ($p = 0,54$).
- la population recevant le sunitinib vue en consultation était plus jeune (61,8 ± 10,8 ans) que les 10 patients perdus de vue âgés en moyenne de 73,1 ans ($p < 0.001$), mais était comparable pour le sexe ratio ($p = 0,16$).
- il existait statistiquement plus de femmes que d'hommes perdus de vue que chez les patients vus en consultation et traités par bevacizumab, mais ces populations étaient comparables en terme d'âge (58,.1 ± 6,7 chez les patients suivis versus 53,2, $p = 0,1342$). La différence de répartition homme-femme s'explique par le type de cancer traité par bevacizumab chez les perdus de vue, car dans un grand nombre de cas, il s'agissait de cancers mammaires.

4.3.1.2. Antécédents d'HTA

Vingt-sept patients avaient une HTA avant l'initiation du traitement, parmi eux, 7 découvraient leur HTA au moment du diagnostic du cancer. Si une HTA était découverte lors de la consultation avec l'oncologue, une consultation auprès d'un cardiologue était organisée pour confirmer l'HTA et guider le traitement anti-hypertenseur.

4.3.2. Résultats concernant la RMP

L'incidence des RMP dans la population est de 62,7%, [IC 95 %, 49,4 % - 76,0 %].

Aucun lien entre la survenue de RMP et l'âge n'est mis en évidence : dans le groupe de patients n'ayant pas présenté de RMP : la moyenne d'âge à l'inclusion était de 59,9 ans ± 12,4 ans, contre 61,8 ans ±10,1 ans dans le groupe ayant présenté une RMP (p = 0,56).
Nous n'avons pas non plus constaté de différence de sexe dans les deux groupes : dans le groupe épargné par la RMP, 78,9 % sont des hommes contre 65,6 % dans le groupe atteint de RMP (p = 0,31).

4.3.2.1. Sévérité de la RMP

Pendant la période de l'étude, en considérant le grade le plus fort pour chaque patient :
Parmi les 32 patients, les RMP étaient de
- grade 1 chez 16 patients
- grade 2 chez 10 patients
- grade 3 chez 6 patients.

Si on considère la durée totale du traitement, à partir de son initiation,
-16 ont eu un grade 2
- 8 un grade 3.

Parmi les patients sous sunitinib : soit 38 patients
- 26 ont présenté une RMP soit 68 %, IC 95 %, [53,2 %- 82,8 %]
- 14 de grade 1 soit 36,8%
- 7 de grade 2 soit 18,4%
- 5 de grade 3 soit 13,1%

Parmi les patients sous sorafenib : soit 7 patients
- 3 ont présenté une RMP soit 42,8 %
- 2 de grade 2 soit 28 %
- 1 de grade 1 soit 14,2 %

Parmi les patients sous bevacizumab : soit 6 patients
- 3 ont eu une RMP, 1 de grade 1, 1 de grade 2, 1 de grade 3.

Les effectifs très réduits de ces 2 derniers traitements rendent impossible le calcul de l'IC.
Parmi les 15 patients recevant le traitement avant l'inclusion, la posologie à l'inclusion était diminuée chez 9 patients pour entre autres effets secondaires une RMP.

4.3.2.2. Caractéristiques cliniques de la RMP

Nous avons pu dégager des caractéristiques cliniques pour chaque patient et avons constaté que la RMP récidivait avec la même présentation. Pour éviter la multiplication des termes consacrés, nous continuerons à utiliser le terme « RMP » quelque soit la topographie de l'atteinte.

Parmi les 32 patients ayant eu une RMP :

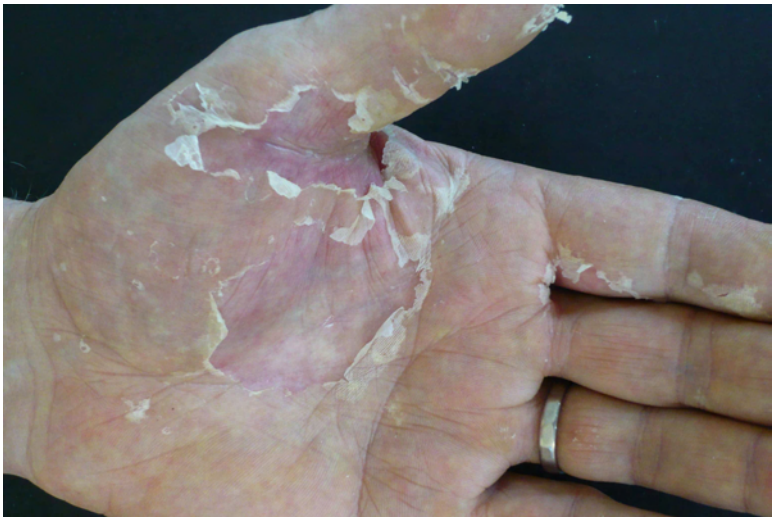
- 3 étaient sous sorafenib (sur 6 recevant ce traitement)
- 3 étaient sous bevacizumab (sur 4 patients, avec un grade 1, un grade 2, un grade 3)
- 26 étaient sous sunitinib
- 11 avaient une localisation exclusivement plantaire
- 6 avaient une localisation palmoplantaire avec prédominance plantaire
- 9 avaient des atteintes équivalentes palmaire et plantaire
- 2 avaient une localisation exclusivement palmaire
- 4 avaient une localisation palmoplantaire avec prédominance palmaire.

Parmi ces mêmes patients :

- 24 avaient des lésions hyperkératosiques
- 24 avaient des lésions érythémateuses
- 16 avaient des lésions à la fois hyperkératosiques et érythémateuses
- 10 avaient une simple desquamation

L'hyperkératose siégeait sur la plante en regard des points d'appui : métatarsiens, pulpes, ou talons. Sur les mains, cette hyperkératose prédominait sur la face palmaire des doigts, prenant par fois un aspect fissuraire.

Patient Num.2 sous sorafenib : hyperkératose jaunâtre.



Patient Num.5 sous sunitinib fin de la 3e cure : desquamation.

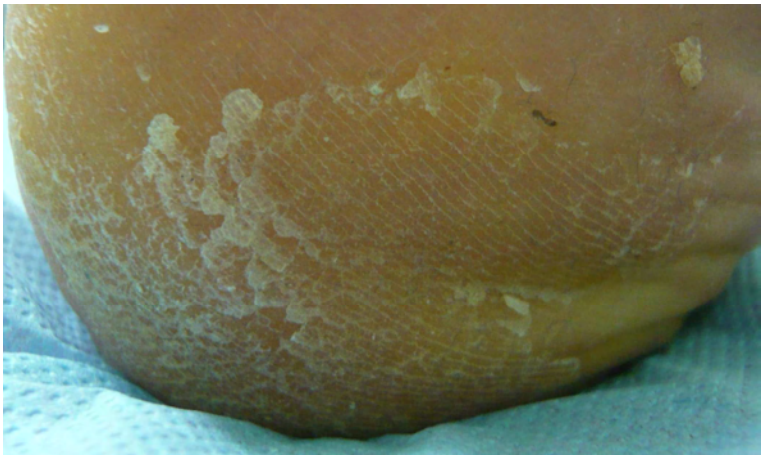
L'aspect érythémateux était variable : soit purement érythémateux (Patients Numéro 10 et 49) soit sous forme d'un halo érythémateux autour de l'hyperkératose.

Patient Num.10 sous sunitinib, 1e cure : aspect erythémateux bien cironscrit.

Patient Num.10 sous sunitinib, 1e cure

Patient Num.10, 7 jours après l'arrêt du sunitinib : desquamation.

Patient Num.19 sous sunitinib : hyperkératose talonnière.



Patient Num.7 sous sunitinib : hyperkératose jaunâtre talonnière.

Patient Num.31 sous sunitinib : hyperkératose pulpaire et métatarsienne.

Patient Num.44 sous sunitinib : érythème aux points d'appui.

Patient Num.49 sous bevacizumab : érythème.

Patient Num.49 sous bevacizumab : érythème.

Patient Num.49 sous bevacizumab : desquamation.

Patient Num.49 sous bevacizumab : érythème.

4.3.2.3. Délai de survenue

Concernant les RMP de grade 3 :

- Patient numéro 5 : survenue d'une RMP de grade 3 lors de la dernière semaine de la troisième cure de sunitinib. Les cures précédentes étaient marquées par une RMP discrète de grade 1, hyperkératosique pour laquelle le patient appliquait la préparation à l'urée.
- Patient numéro 10 : le traitement par sunitinib était administré à 37,5 mg en continu, et le patient a vu apparaître des lésions bien limitées érythémateuses polycycliques palmoplantaires après 6 semaines de traitement. Le patient a pu reprendre le traitement après une semaine de soins par Ialuset crème® sous occlusion, mais le traitement était rapidement interrompu, en raison de dyspnée puis détresse respiratoire conduisant au décès du patient.
- Patient numéro 31 : on notait la survenue d'une RMP de grade 3 lors de la 4ème cure de sunitinib vers J17, alors qu'il avait déjà présenté une RMP de grade 2 lors de la 3 ème cure. Le patient a appliqué le traitement par Daivobet® utilisé pour son psoriasis en gouttes, sur les plantes et a noté une efficacité. Par la suite il a vu apparaître une RMP de grade 2, d'apparition de plus en plus précoce. Puis la posologie était diminuée à 37,5 mg pour asthénie, permettant la diminution de l'intensité des RMP suivantes. Des semelles absorbantes achetées sur internet l'ont soulagé considérablement.
- Patient numéro 37 : le patient n'avait pas d'hyperkératose préalable. La RMP était de grade 3 à la 6 ème cure, alors que la posologie avait été diminuée à 37,5 mg et qu'à 50 mg, la RMP était de grade 1.
- Patient numéro 40 : apparition d'une RMP de grade 3 à J26 du 2 ème cycle, sous 37,5 mg de sunitinib, la posologie ayant été diminuée après la 1ere cure pour des effets secondaires non cutanés. Par la suite, une RMP de grade 2 apparaissait, les deniers jours du cycle, avec efficacité des pauses thérapeutiques. Le patient était peu observant pour les préparations.
- Patient numéro 49 : patiente traitée pour une néoplasie mammaire dont les 4 premiers cycles comportaient : Avastin®, Farmorubicine®, Endoxan® et 5 FU®, et ne se compliquaient d'aucune RMP. La patiente recevait ensuite 2 cures de Taxotère® et Avastin® et 6 jours après la deuxième cure, une RMP de grade 3 apparaissait.

4.3.2.4. Antécédents d'EPP ou de RMP

Si on considère les antécédents d'EPP ou de RMP avec d'autres thérapeutiques anticancéreuses : 8 patients étaient concernés :

- Patient numéro 2 : a reçu un traitement par sorafenib compliqué d'une RMP grade 3, puis le traitement par sorafenib était interrompu pendant 11 mois, et repris à pleine dose, avec apparition dès J7 d'une RMP de grade 3.
- Patient numéro 5 : a reçu un traitement préalable par bevacizumab-temsirolimus (Torisel®), compliqué d'une RMP grade 2, puis un traitement par sunitinib compliqué d'une RMP de grade 3.
- Patient numéro 10 : a reçu un traitement préalable par cisplatine compliqué d'une EPP de grade 2, puis un traitement par sunitinib compliqué d'une RMP grade 3.
- Patient numéro 16 : a reçu un traitement préalable par sunitinib compliqué de RMP grade 1, puis par sorafenib compliqué d'une RMP de grade 1.
- Patient numéro 18 : a présenté une RMP grade 2 sous sunitinib, ce traitement était interrompu pendant 8 mois, puis repris, compliqué là encore de RMP de grade 1.
- Patient numéro 23 : a reçu un traitement préalable par capecitabine (Xeloda®) compliqué d'EPP, mais aucune RMP n'était constatée sous sunitinib.
- Patient numéro 27 : une RMP de grade 3 était constatée sous sunitinib, puis de grade 1 sous sorafenib, mais aucune RMP sous bevacizumab n'était notée.
- Patient numéro 34 : une RMP de grade 1 apparaissait sous bevacizumab, puis une RMP de grade 1 sous sunitinib.

La survenue de RMP ou d'EPP lors d'un traitement oncologique antérieur ne semble pas prédisposer à la RMP (p = 0,509). Parmi les 19 patients épargnés par la RMP, 11 avaient reçu antérieurement un traitement oncologique, et parmi ces 11 patients 4 avaient présenté lors de ce traitement antérieur une RMP. Dans le groupe de patients atteints de RMP pendant notre étude soit 32 patients, 12 avaient déjà reçu un traitement oncologique, dont 6 compliqué de RMP.

4.3.2.5. RMP et HTA

Il n'ya pas de lien entre un antécédent d'HTA et la survenue de la RMP puisque dans le groupe avec RMP, la prévalence de l'HTA était de 43,8 % contre 68,4 % dans le groupe sans RMP (p=0,088). Néanmoins, nous n'avons pas connaissance du début de l'HTA par rapport au début du traitement anti-angiogénique, donc de l'ancienneté du risque cardiovasculaire.

4.3.2.6. RMP et modifications du traitement

A l'inclusion dans l'étude, 15 patients recevaient déjà le traitement anti-angiogénique, et parmi eux, 9 avaient une posologie diminuée en raison d'un antécédent de RMP. Les patients étaient donc inclus dans l'étude avec une posologie diminuée.
Parmi tous les patients et durant la période d'inclusion, 9 ont eu des interruptions de traitement anti-angiogénique ou des modifications de posologie pour RMP, aucun arrêt définitif de traitement pour RMP n'a été préconisé.
Sur les 51 patients, 20 ont eu des modifications de posologie pour des complications autres que les RMP : il s'agissait le plus souvent d'hématotoxicité, d'une altération importante de l'état général.

Les caractéristiques des 6 patients ayant souffert de RMP de grade 3 sont les suivantes :
- Patient numéro 5 : la RMP étant survenue sous sunitinib dans les derniers jours de la cure, le traitement n'a pas été interrompu. La pause thérapeutique de 2 semaines, et l'application de dermocorticoïdes ont été efficaces avec amélioration vers un grade 2 dès le 7ème jour de pause. Par la suite, la posologie était diminuée à 37,5 mg. A cette posologie, les 2 cures suivantes se compliquaient d'une RMP de grade 1, par définition parfaitement supportée par le patient.
- Patient numéro 10 : le patient a débuté le traitement avec une dose continue de sunitinib à 37,5 mg en raison d'un état général altéré, alors que le traitement aurait du être interrompu à la fin de la 4ème semaine. La RMP apparue pendant la 6ème semaine, a bien régressé lors de la pause thérapeutique et sous Ialuset® crème en occlusion. Après 15 jours de pause, le traitement était repris, sans pouvoir juger d'une éventuelle récidive car une altération rapide de l'état général conduisait rapidement au décès du patient.
- Patient numéro 31: le traitement par sunitinib a été interrompu quelques jours avant la date prévue, et la pause a été bénéfique ainsi que le traitement à l'urée, en raison de la présentation hyperkératosique des lésions. Le traitement était repris à la même posologie lors de la cure suivante et s'accompagnait d'une RMP de grade 2, faisant réduire la posologie à 37,5 mg pour les cures suivantes. Sur nos conseils, le patient a utilisé des semelles qui l'ont soulagé. Le patient atteint d'un psoriasis en gouttes a utilisé son traitement topique Daivobet® (calcipotriol et bétaméthasone) et s'en est dit satisfait. Il est cependant difficile de conclure, puisque différentes prises en charges ont été suivies simultanément. Les autres cures se compliquaient néanmoins de RMP de grade 1 voire 2.
- Patient numéro 37 : la RMP de grade 3 survenait sous sunitinib à 37,5 mg lors de la 6ème cure, avec dysesthésies dès J10, puis hyperkératose et desquamation. La posologie avait été

diminuée pour hématotoxicité. Le patient avait malgré tout achevé la totalité de sa cure. Ayant déjà présenté des RMP de grade 2, il poursuivait activement le traitement par émollient, et en raison de l'hyperkératose appliquait la préparation à l'urée. Celle ci n'était pas appréciée par le patient, car particulièrement inconfortable (douleurs) sur la desquamation. Des semelles avaient été réalisées après consultation auprès d'un podologue n'améliorant que partiellement le patient. De lui même, le patient essayait des hydrocolloïdes (Duoderm extramince®), mais ceux ci étaient très douloureux lors du retrait. Pour la 7ème cure, un traitement par pyridoxine à la posologie de 250 mg par jour était introduit, en maintenant la posologie de 37,5 mg de sunitinib. Dès J5 de ce cycle, une nouvelle RMP de grade 3 apparaissait, le patient stoppait la pyridoxine à la fin de la 3e semaine du cycle. Pour la 8ème cure, la posologie était diminuée à 25 mg, avec persistance d'une RMP de grade 3, débutant dès la fin de la première semaine.

- Patient numéro 40 : aucune modification de posologie n'a été réalisée chez ce patient, peu demandeur d'une prise en charge spécifique et peu assidu à l'application des émollients.
- Patient numéro 49 : l'apparition d'une RMP de grade 3 sous bevacizumab et taxotère a été prise en charge en diminuant de 75% la posologie de taxotère et en diminuant le débit de perfusion du bevacizumab. Un traitement par dermocorticoïdes a permis la régression des symptômes. Ces mesures étaient finalement inefficaces car lors de la cure suivante, une RMP de grade 2 réapparaissait.

Sur 51 patients, 32 ont interrompu définitivement leur traitement durant l'étude :

- pour mauvaise évolution tumorale dans 20 cas
- pour pause thérapeutique avec surveillance clinique et scannographique en raison d'une bonne réponse dans 3 cas
- pour complications cardiovasculaires dans 6 cas (embolie pulmonaire, trouble du rythme cardiaque, HTA d'équilibration difficile)
- pour effets secondaires cutanés dans 2 cas, dans les 2 cas, il s'agissait d'exanthème maculopapuleux (EMP)

4.3.2.7. RMP et traitement préventif : information, observance et efficacité

Initialement, un des objectifs de l'étude était d'évaluer l'intérêt d'un traitement préventif chez les patients recevant un traitement anti-angiogénique. Malheureusement, cet objectif n'a pu être atteint en raison d'un suivi très aléatoire des thérapeutiques préconisées. Nous nous sommes donc attachés aux causes de cette inobservance, en procédant de la manière suivante : lorsque les informations n'avaient pas été recueillies durant l'étude ou étaient incomplètes, les

patients étaient recontactés par téléphone de manière rétrospective. Les questions suivantes leur étaient posées :

- « Avez-vous été informés de la possible survenue d'une RMP avec le traitement ? »
- « Les informations fournies vous ont-elles paru difficiles à comprendre ?»
- « Quels points vous paraissent importants à souligner lors de l'initiation du traitement ? »
- « Vous a-t-il été conseillé avant le début du traitement de consulter un podologue, ou de faire réaliser des semelles absorbantes ? »
- « En cas de non suivi de ces conseils, quelles en étaient les causes : une absence d'information initiale/ l'absence de gène / obstacle financier / l'absence d'indication pour les semelles / le manque d'efficacité rapidement constaté / aucune raison apparente ? »
- « Avez vous suivi cette prescription : au début du traitement / au début des symptômes / de manière aléatoire ou / pas du tout ? »
- « En cas d'observance incomplète, quelles en étaient les causes : une absence d'information initiale/ l'absence de gène / aucune raison apparente / le manque d'efficacité rapidement constaté ? »

Les questions étaient au besoin reformulées avec un langage adapté.

Modalités et perception de l'information :

- <u>« Avez-vous été informés de la possible survenue d'une RMP avec le traitement ? »</u>

  11 patients disent ne pas avoir été informés, 15 patients informés par l'oncologue et le dermatologue, et 13 patients par l'oncologue seul. Chez 12 patients, nous n'avons pu obtenir de réponse.

En réalité, la totalité des patients recevant le sorafenib ou le sunitinib était informée.

- <u>« Les informations fournies vous ont-elles paru difficiles à comprendre ?»</u>

  Pour 6 patients sur 39, il existait une difficulté de compréhension.

- <u>« Quels points vous paraissent importants à souligner lors de l'initiation du traitement ? »</u>

Lorsqu'on interroge au terme de l'étude les patients au sujets des points sur lesquels insister à l'initiation du traitement, 1 souligne l'importance des semelles, 2 l'importance de la consultation de podologie-pédicurie, 6 l'importance de l'information, 7 l'importance de l'application des émollients, 8 sont globalement satisfaits, 12 n'ont pas émis d'avis. Pour 3 patients ces différents points sont tous importants à souligner.

Observance des conseils et soins

« Vous a-t-il été conseillé avant le début du traitement de consulter un podologue, ou de faire réaliser des semelles absorbantes ? »

- Avant l'initiation du traitement, 10 patients sur 51 disent avoir reçu une information sur la nécessité d'une consultation podologique et le port de semelles absorbantes. Deux patients ont consulté un podologue sur leur propre initiative et au total 11 patients ont consulté durant l'étude.

Sur les 51 patients, 9 ont porté des semelles : 2 avant l'initiation du traitement, 7 au cours du traitement en raison de la survenue de RMP. Chez 2 patients, l'indication du port de semelles n'était pas retenue par le podologue.

- « En cas de non suivi de ces conseils, quelles en étaient les causes : une absence d'information initiale/ l'absence de gène / obstacle financier / l'absence d'indication pour les semelles / le manque d'efficacité rapidement constaté / aucune raison apparente ? »

Les causes de non observance des soins de podologie (40 patients non observants) étaient les suivantes : absence d'information préalable chez 9 patients, absence de gène chez 21 patients, difficultés financières chez 3 patients, absence d'efficacité chez 1 patient et pas 6 patients ne se sont pas prononcés.

- « Avez vous suivi la prescription de soins topiques : dès le début du traitement / dès le début des symptômes / de manière aléatoire ou / pas du tout ? »

Concernant les traitements topiques, ils ont été suivis chez 22 des 51 patients, dans 9 cas dès le début du traitement, 13 patients ont attendu l'apparition de symptômes.

- « En cas d'observance incomplète de soins topiques, quelles en étaient les causes : une absence d'information initiale/ l'absence de gène / aucune raison apparente / le manque d'efficacité rapidement constaté ? »

Les causes de non observance (18 patients non observants) étaient les suivantes : 5 patients n'auraient pas eu l'information, 5 n'ont pas ressenti une gène suffisamment importante, 2 ont manqué de temps, 6 n'ont pas fourni d'explication.

La différence entre les âges et le sexe dans l'observance des émollients était non significative. Il n'a pas été observé une différence dans l'observance des traitements lorsque l'information était donnée par l'oncologue ou par le dermatologue.

Efficacité du traitement préventif

L'observance du traitement préventif est statistiquement différente chez les sujets qui développent ou non une RMP (p = 0,028) ; en particulier dans l'échantillon des patients qui ne présentent pas de RMP, les patients sont plus fréquemment observants vis-à-vis de l'émollient en début de traitement que ceux qui présentent une RMP (respectivement 4 patients sur 19 versus 5 patients sur 32).

Parmi les 9 patients ayant appliqué un traitement émollient en préventif : 4 n'ont pas eu de RMP, 1 a eu une RMP de garde 1, 3 de grade 2, 1 de grade 3.

Concernant le port de semelles absorbantes et le suivi podologique, aucun lien significatif n'a été mis en évidence avec la survenue d'une RMP.

4.3.3. Résultats concernant les autres toxicités cutanées

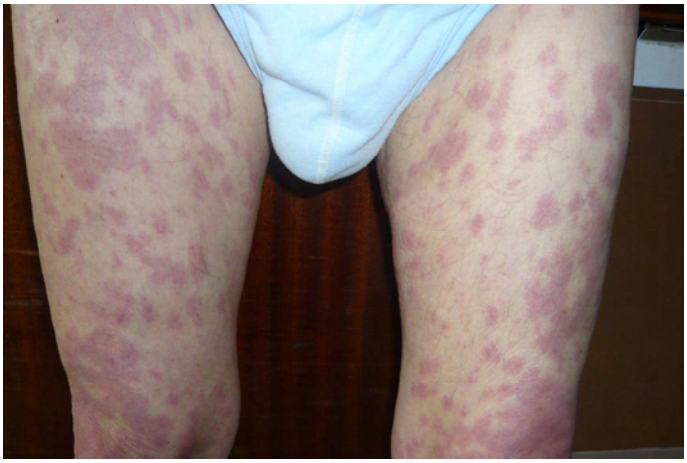
4.3.3.1. Exanthème maculopapuleux

Trois patients sur 51 ont eu un EMP, tous sous sorafenib, soit 3 patients sur 7. La classification utilisée est celle proposée par le NCI (National Cancer Institute) :

Grade 1	Eruption maculopapuleuse, sans symptôme associé
Grade 2	Eruption maculopapuleuse, avec prurit ou autres symptômes associés : desquamation localisée, ou autres lésions couvrant moins de 50 % de la surface du corps.
Grade 3	Eruption sévère et généralisée ou éruption maculopapuleuse ou vésiculeuse couvrant plus de 50 % de la surface du corps.
Grade 4	Eruption généralisée exfoliative ou bulleuse

Patient	Traitement	Grade	Délai	Reprise du traitement	Récidive
Numéro 1	sorafenib	3	8 jours	non	-
Numéro 43	sorafenib	3	10 jours	non	-
Numéro 51	sorafenib	2	5 jours	Oui, mi-dose	non

Patient Num.1 : exanthème maculopapuleux sous sorafenib.



Patient Num.43: exanthème maculopapuleux sous sorafenib.

Dans deux cas, il s'agissait d'une éruption généralisée, dans un cas, l'éruption atteignait le décolleté et le visage avec un œdème (grade 2). Dans les 3 cas, il n'y avait pas de perturbation de bilan hépatorénal, pas d'hyperéosinophilie.

L'analyse histologique de la biopsie cutanée chez le patient Num.43 montrait une dermite superficielle très minime et périvasculaire sans atteinte de l'interface dermo-épidermique.

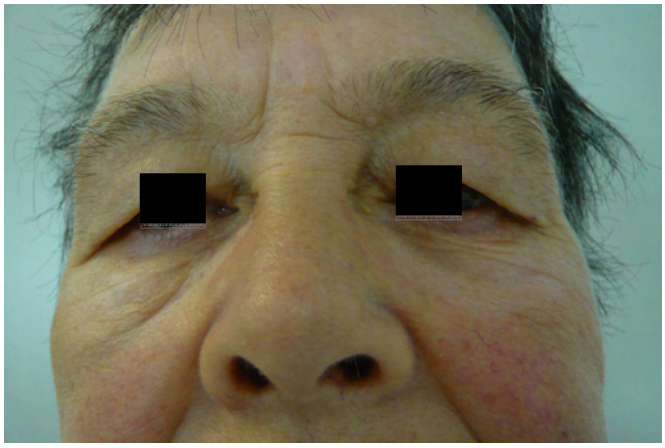
Dans les 3 cas, l'évolution était favorable sous dermocorticoïdes et anti histaminiques.

4.3.3.2. Erythème facial

Douze patients sur 51 ont présenté un érythème facial : dans 10 cas sous sunitinib, dans un cas sous sorafenib, et dans un cas sous bevacizumab. Il s'agissait dans tous les cas d'érythèmes non invalidants pour le patient, sans gène fonctionnelle et souvent remarqués par l'entourage et non par le patient. Le moment d'apparition de l'érythème était variable d'un cycle à l'autre et suivant les patients. Chez 7 de ces 12 patients, une recherche de Malassezia furfur était réalisée et était positive dans 6 cas. En cas de résultats positifs, les patients recevaient un traitement par kétoconazole gel moussant, puis traitement d'entretien avec kétoconazole crème permettant une disparition de l'érythème dans des délais variables.

4.3.3.3. Oedèmes

Douze patients sur 51 ont présenté des oedèmes, parmi eux, 11 recevaient le sunitinib. Un seul patient a présenté des oedèmes sous sorafenib, ce même patient avait eu des oedèmes sous sunitinib. Les oedèmes étaient palpébraux, indolores, n'occasionnant qu'une gène esthétique pour le patient.
Dans 2 cas, les siégeaient aussi aux mains, sans gène fonctionnelle. Les œdèmes régressaient pendant les pause thérapeutiques en cas de traitement par sunitinib, et variaient au cours du temps pour le patient sous sorafenib.



Patient Num. 29 : œdème du visage sous sunitinib.

Patient Num.35 : œdème des mains sous sunitinib.

4.3.3.4. Coloration jaune du tégument

Vingt patients ont eu une coloration jaune de la peau, dans tous les cas il s'agissait de patients sous sunitinib. Cette coloration n'apparaissait pas systématiquement lors du premier cycle, mais pouvait exister après plusieurs cycles, et ne récidivait pas forcément lors des cycles suivants.

Patient Num. 35 sous sunitinib : coloration jaune cutanée.

Patiente Num. 29 sous sunitinib : coloration jaune cutanée.

4.3.3.5. Anomalies du cuir chevelu et des phanères

Huit patients se sont plaints de dysesthésies du cuir chevelu durant les cures, dans 7 cas sous sunitinib et dans 1 cas sous sorafenib. Ces troubles variaient au cours des cycles. Ces dysesthésies dans tous les cas étaient d'intensité faible, à type de fourmillements.

Chez vingt-cinq patients, une dépigmentation des phanères était observée, celle ci atteignait les cheveux, les poils pubiens et la barbe. Tous ces patients recevaient du sunitinib.

Six patients ont eu une alopécie, dans 3 cas sous sunitinib, dans 2 cas sous sorafenib et dans 1 cas sous bevacizumab. Dans 1 cas sous sorafenib, la patiente a du recourir à une prothèse capillaire. Dix huit patients ont noté un changement de texture du cheveu, avec le plus souvent des cheveux plus fins, plus secs, et dans 2 cas des cheveux frisotants (sous sunitinib).

Patient Num.41 : dépigmentation en bande sous sunitinib.

Patient Num.16 : alopécie sous sorafenib.

4.3.3.6. Hémorragies unguéales en flammèches

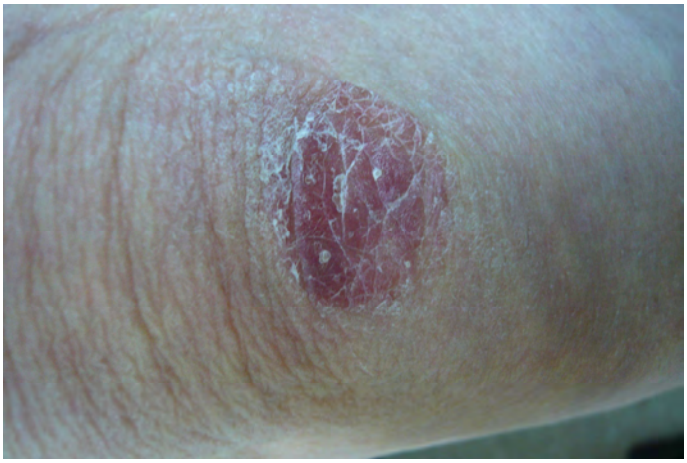
Dans 4 cas, sous sunitinib, des hémorragies unguéales étaient observées à l'œil nu, siégeant sur les mains et les pieds.

Patient Num.5 sous sunitinib : hémorragies unguéales en flammèches du pouce.

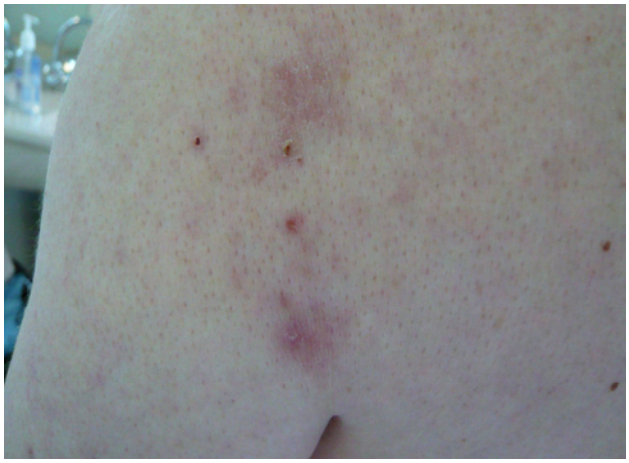
4.3.3.7. Lésions érythématosquameuses/eczematiformes

Cinq patients, 4 sous sunitinib, 1 sous sorafenib, ont présenté des lésions érythématosquameuses en cours de traitement. Ces lésions étaient discrètement prurigineuses chez 2 patients, asymptomatiques chez les 2 autres. Elles siégeaient dans 2 cas sur le tronc, dans un cas sur les fesses, et dans un cas sur le membre supérieur. Les lésions répondaient au traitement par dermocorticoïde.

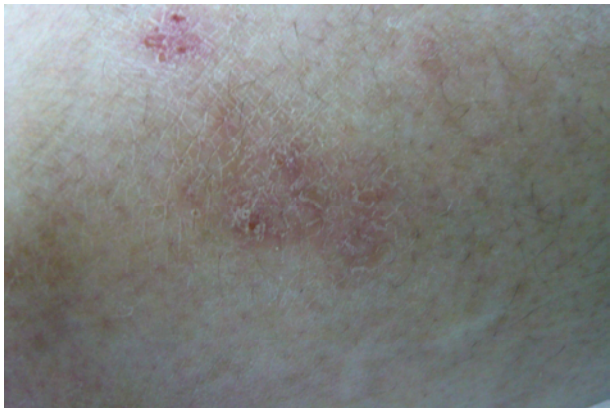
Patient Num.5 sous sunitinib :
lésion hyperkératosique du coude.



Patient Num.13 sous sorafenib :
lésion eczématiforme de l'épaule.



Patient Num 13. sous sorafenib :
lésion eczématiforme du bras
finement squameuse.



Patient Num.38 sous sunitinib :
lésion eczématiforme du bras.

Patient Num.45 sous sunitinib : Lésion érythémato-squameuse de la fesse.

4.3.3.8. Lésions génitales

Sept patients ont présenté des atteintes génitales, 4 femmes, 3 hommes, dans 6 cas sous sunitinib, et chez une patiente sous sorafenib.

Chez les hommes : dans 2 cas les lésions étaient situées sur le gland, à type de lésions érythémateuses, non ulcérées, non vésiculeuses, sans adénopathie satellite, sans fièvre, sans écoulement. Chez le patient numéro 37, il existait un érythème de la verge avec une fine desquamation. Ces lésions étaient douloureuses et rythmées par les cycles. Dans les 2 cas elles apparaissaient après plusieurs cycles.

Une biopsie était réalisée dans un cas (patient numéro 9). Celle ci mettait en évidence un épithélium focalement érodé, peu épais dépourvu d'atypie cytonucléaire. Le derme était hypervascularisé avec un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles, les plasmocytes étant très rares. Il s'agissait d'une balanite sans critère de spécificité.

Patient Num.37 sous sunitinib : érythème finement desquamatif de la verge.

Patient Num.9 sous sunitinib : érythème du gland.

Les lésions disparaissaient sous dermocorticoïdes. Le troisième patient signalait lors d'une cure un épisode d'érythème scrotal isolé, celui ci n'a pas été constaté lors de notre examen clinique.

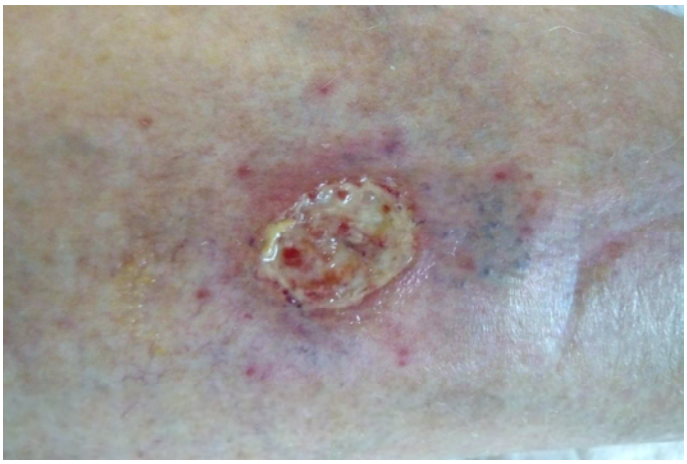
Chez les 4 femmes, la vulve était légèrement érythémateuse, sans écoulement, sans lésion évocatrice de lichen, et prurigineuse. Les traitements locaux proposés comportaient des nettoyages avec savon doux au pH alcalin. Dans deux cas, un traitement par dermocorticoïde était très efficace sur le prurit. Aucun prélèvement local histologique, bactériologique ou mycologique n'était réalisé.

4.3.3.9. Ulcères

Deux patients sous sunitinib ont présenté des ulcères des membres inférieurs, un homme et une femme.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 75 ans, qui au moment de l'inclusion bénéficiait du sunitinib depuis 11 mois. La patiente n'avait pas d'antécédent de phlébite ou d'ulcères. Lors du 6ème cycle en mai 2008, la patiente avait vu apparaître une ulcération de la face antérieure tibiale droite, de 0,5 cm de diamètre, fibrineuse à 50%, et douloureuse. Au vu des résultats d'une échographie doppler veineuse, une contention veineuse était instaurée, ainsi que des soins locaux. En raison d'une RMP de grade 2, le traitement était diminué et poursuivi en continu à la posologie de 25 mg et une certaine amélioration de l'ulcère survenait dans un premier temps. Puis les plaies réapparaissaient et malgré les soins adaptés ne parvenaient pas à cicatriser. Les pauses thérapeutiques permettaient l'amélioration transitoire des plaies, mais réapparaissaient en s'aggravant lors de la reprise du traitement. Le traitement était transitoirement interrompu en raison d'une altération de l'état général et les plaies

s'amélioraient considérablement mais se détérioraient à nouveau lors de la reprise du traitement.



Patient Num.20 sous sunitinib : ulcération fibrineuse tibiale antérieure.

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un homme, avec un antécédent d'insuffisance veineuse, (varices des membres inférieurs) avant l'instauration du sunitinib, qui au cours du troisième cycle présentait une ulcération superficielle malléolaire interne. Celui ci ne portait pas la contention préconisée. Nous n'avons pas à notre disposition de données sur la suite de l'évolution de l'ulcère car le traitement était interrompu après 4 cures en raison d'une évolution tumorale.

Patient Num.45 sous sunitinib : ulcérations malléolaitr interne.

4.3.3.10. Naevus, lésions cancéreuses

Une patiente sous sunitinib rapportait une augmentation du nombre de naevus du tronc sans que nous puissions formellement l'objectiver.
Un seul patient a eu une exérèse d'une lésion nodulaire du visage, pigmentée, qui paraissait suspecte, et qui d'après le patient était apparue après le début du traitement. Il s'agissait d'après l'analyse histologique d'un naevus naevocellulaire mixte dermique et jonctionnel.
Aucune lésion à type de carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire ou mélanome n'a été diagnostiquée chez aucun patient.

4.3.3.11. Xérose

Trente trois patients avaient une xérose durant le traitement : 3 cas sous sorafenib, 27 cas sous sunitinib et 3 cas sous bevacizumab.
Dans un cas sous bevacizumab accompagné de Torisel®, la xérose était importante, généralisée engendrant un prurit intense, nécessitant des dermocorticoïdes qui amélioraient le patient.

5e PARTIE : DISCUSSION

5.1. Réactions main-pied

5.1.1. Incidence, caractéristiques démographiques

5.1.1.1. Incidence

Sur 51 patients, 32 ont présenté une RMP, soit une incidence de 62,7%. L'incidence de la RMP dans notre étude est élevée.

Concernant le sunitinib, l'incidence de 68 % de la RMP est particulièrement élevée dans notre étude, alors que dans la méta-analyse menée par D. Chu et al. (105) incluant 5005 patients, les chiffres varient entre 5, 3 et 38,1%, avec une incidence globale de 18,9%. Dans l'étude de phase 3 comparant le sunitinib à l'interféron dans le cancer rénal, la fréquence de la RMP était extrêmement faible, de 5,3 %.
Cette différence est également très nette pour les RMP de grade 3 : 18,4 % contre 5,5 % dans la méta-analyse de Chu et al.
On peut s'interroger pour les 3 traitements si le regard porté par un dermatologue n'est pas plus critique que celui porté par un oncologue, puisque dans notre étude, de nombreuses RMP de grade 1 ont été relevées lorsqu'ils étaient examinés par un dermatologue, pouvant se présenter sous forme d'une discrète hyperkératose ou d'un érythème modéré, sans autres symptômes associés par définition, ce qui a pu conduire à cette fréquence élevée de la RMP.
De plus, notre effectif est faible par rapport à ceux étudiés dans la littérature.

Concernant le sorafenib, 42,8 % de nos patients ont présenté une RMP, ce qui se rapproche des chiffres de la littérature : dans la méta-analyse de AD. Lipworth, ces chiffres tous grades confondus variaient de 10 à 62 %, et pour les grades 3 de 2 à 36 % contre 42,8 % dans notre étude (4). La taille de l'effectif est là aussi très faible par rapport aux larges séries de la littérature. Sept patients recevant le sorafenib n'ont pas pu être suivis.

Enfin avec le bevacizumab, il n'existe que de très rares cas isolés de RMP (78), alors que dans notre étude 3 patients sur 6 ont présenté une RMP de grade 3 :

- deux patients sous bevacizumab associé au temsirolimus (Torisel®), un ayant une RMP de grade 1, l'autre de grade 3
- un patient sous bevacizumab associé au docetaxel (Taxotère®)

Le docetaxel est connu pour engendrer des EPP (122), et son imputabilité dans le dernier cas semble plus importante que pour le bevacizumab sur des critères extrinsèques et intrinsèques : des cas de RMP sous docetaxel associé au bevacizumab ont déjà été rapportés dans la littérature et il n'y avait pas de récidive lors de la réadministration du bevacizumab seul.

La survenue de RMP sous bevacizumab associé au temsirolimus reste inexpliquée. Dans la littérature, il n'existe pas de cas d'EPP sous temsirolimus, ni sous everolimus autre inhibiteur de mTOR. Le temsirolimus est un inhibiteur de m-TOR (mammalian Target Of Rapamycin), enzyme intra-cytoplasmique possédant une activité sérine-thréonine kinase. Elle est impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire et de l'absorption des nutriments, mais également dans l'angiogénèse puisque son activation aboutit à la production d'HIF alfa. Les mécanismes de survenue de RMP lors de cette association sont encore incompris.

Notre effectif étant très faible, de façon rétrospective, nous avons analysé les données des 89 patients ayant reçu le bevacizumab n'ayant pu être inclus pour des raisons pratiques (patients suivis pour d'autres néoplasies notamment mammaire et digestives). Le bevacizumab était administré en association avec d'autres thérapeutiques : bevacizumab-carboplatine-paclitaxel, bevacizumab-gemcitabine-paclitaxel, bevacizumab-protocole Folfiri (irinotecan-acide folinique-5-FU-erbitux®), bevacizumab-cisplatine-pemetrexed, bevacizumab-trastuzumab…

Aucune EPP n'a été rapportée en dehors d'un cas de paresthésies plantaires de grade 1 considérées par les prescripteurs comme une toxicité neurologique du paclitaxel.

5.1.1.2. Caractéristiques démographiques

Il n'est pas mentionné dans les études de différence de répartition hommes/femmes ou par âge entre les patients ayant une RMP et les autres.

5.1.1.3. Délai de survenue

Il ne semblait pas pertinent de faite une moyenne des délais de survenue, pour plusieurs raisons :

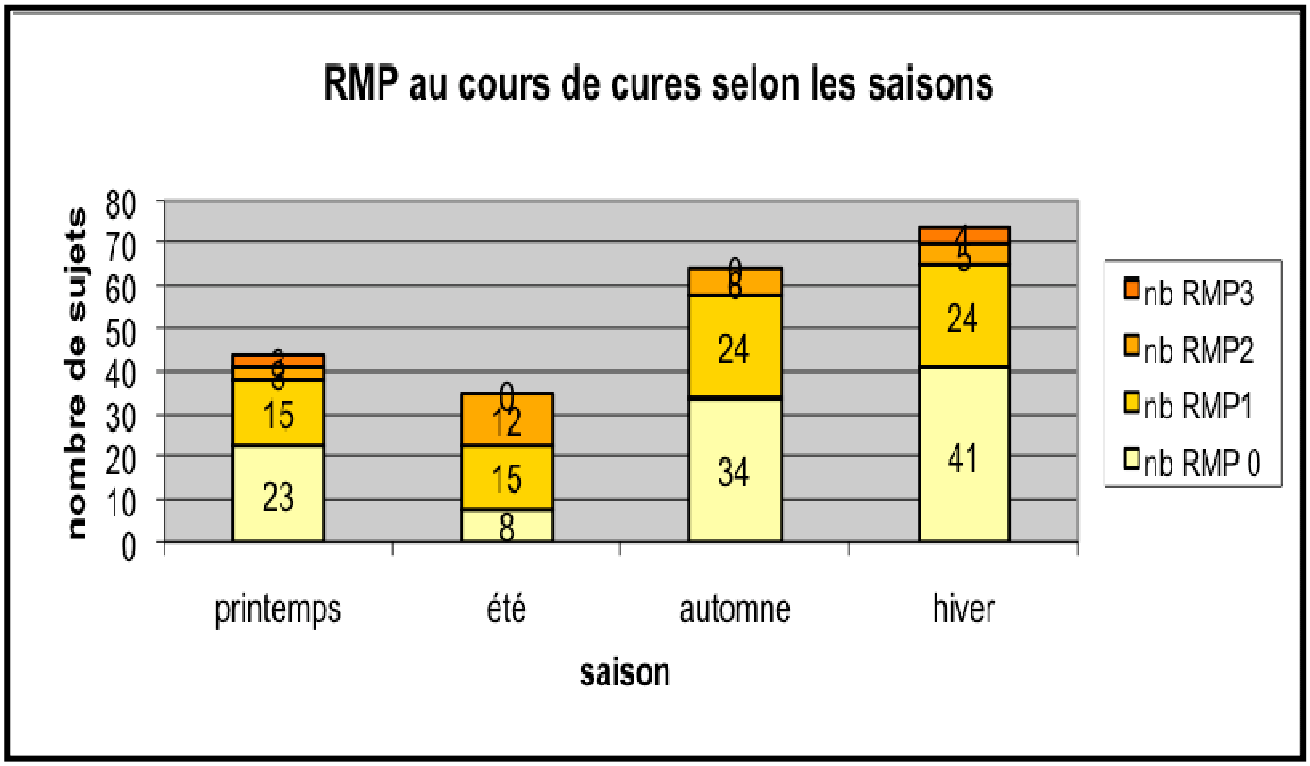
- évaluation très subjective de la part des patients sauf pour les RMP de grade 3, pour lesquelles les patients parviennent bien à préciser le moment d'apparition. Pour les autres grades, les données recueillies manquaient de précision.

- délai d'apparition variable d'un cycle à l'autre

Notre intérêt s'est porté sur l'analyse chronologique des RMP de grade 3.

Chez seulement un des 6 patients la RMP de grade 3 survenait lors du premier cycle de sunitinib. Pour les patients 37 et 40, on note que la RMP de grade 3 est survenue alors que la posologie de sunitinib avait été diminuée à 37,5 mg.

On constate ainsi qu'il est difficile de prédire la survenue de la RMP pouvant apparaitre après plusieurs cycles, chez un patient n'en ayant jamais présenté, malgré des diminutions de posologies pour une autre cause.



L'hypothèse d'une recrudescence des RMP durant l'été avait été évoquée, du fait du rôle possible de l'hypersudation (83). Les RMP on été analysées selon les saisons (ex : été : juillet-août-septembre), la somme des effectifs par colonne est parfois supérieure à notre effectif total de 51 patients, car certains patients ont été suivis sur plus d'une année, et sont représentés plusieurs fois par saison. L'absence de RMP (notée RMP 0) semble plus fréquente en hiver, saison froide, où il est supposé que la sudation palmo-plantaire est moins importante. Il est difficiles de conclure que les RMP de grade 3 sont plus fréquentes l'été, car non représentées, en revanche, les RMP de grade 2 sont en proportion plus fréquentes pendant la saison chaude. Une étude avec de plus grands effectifs serait plus contributive, en prenant en compte la température extérieure, et les déplacements géographiques éventuels des patients.

5.1.2. Information et traitement préventif

5.1.2.1. Information et perception de l'information

Il est intéressant de constater que 11 patients sur 39 interrogés disent ne pas avoir été informés sur la RMP. Or, que l'information soit orale ou écrite, elle a dans tous les autres cas été donnée au moment de l'initiation du traitement, accompagnant les explications sur les autres possibles effets secondaires (mucites, épigastralgies, HTA…).
L'insuffisance d'information sur les soins à proposer (semelles absorbantes, podologie, topiques) a été rapportée par 6 patients. Or le manque d'information dispensée sur la maladie, réel ou perçu comme tel, est généralement la cause principale de la mauvaise observance.

5.1.2.2. Observance

Dans les affections chroniques, plusieurs éléments conditionnent la non-observance, comme le caractère complexe des traitements, l'épuisement de la motivation, le coût.
Trente à 50 % des patients ne suivent pas les traitements ordonnés par les médecins et 5 à 7 % ne sont pas même délivrées (123, 124).
- Parmi les causes de non observance des traitements topiques, l'absence de gène est une cause avancée par 6 patients. Ces patients souffrent parfois d'autres effets extrêmement invalidants comme les mucites, les épigastralgies, la diarrhée, et l'application de topiques en préventif ou curatif passe souvent au second plan. On peut supposer que l'observance de topiques chez un patient dont les autres complications liées au traitement anti-angiogénique sont moindres sera meilleure que chez un patient très altéré par le traitement anti-angiogénique ou par la néoplasie sous jacente. Il pourrait être intéressant d'étudier l'observance des traitements de RMP en fonction de l'état général du patient.
- Deux patients ont spontanément mis en avant le caractère chronophage des soins émollients, des consultations de podologie-pédicurie, demandant un effort supplémentaire, et rapidement abandonnés, d'autant plus lorsque les résultats en cas d'atteinte ne satisfont pas le patient.
On peut en effet noter les espérances irréalistes de certains patients (guérison). Treize patients ont attendu l'installation des symptômes pour suivre les traitements topiques.
- Parmi les autres causes relevées, on note, un obstacle financier chez 3 patients. Malheureusement, les soins de podologie sont mal remboursés, de même que les semelles lorsqu'elles sont réalisées sur mesure, sur avis du podologue. Les semelles absorbantes non sur mesures existent en parapharmacie, dans les magasins de distribution, mais il est parfois

difficile pour le malade de s'en procurer là encore pour des raisons financières ou parce qu'il ne sait pas quel modèle choisir.

5.1.2.3. Efficacité du traitement préventif

L'évaluation de l'efficacité était initialement notre principal objectif, mais nous nous sommes heurtés à des suivis très aléatoires des traitements préconisés rendant nos interprétations très prudentes et sous réserve.
Nos résultats (p=0,028) sont en faveur d'une efficacité du traitement préventif par émollient qui reste à démontrer par un essai randomisé.

Concernant le port de semelles absorbantes et le suivi podologique aucun lien significatif n'a été mis en évidence avec la survenue d'une RMP, mais là encore les effectifs étudiés sont trop faibles.

5.1.2.4. Proposition de prise en charge

- Il est important d'adapter son discours à chaque patient, en tenant compte de l'environnement socioculturel, du mode de vie, du niveau de compréhension.

Les traitements préventifs et curatifs de la RMP sont nombreux mais mal codifiés. En pratique, l'évaluation de ces traitements est difficile car l'observance aléatoire. Le suivi est d'abord fonction de l'information donnée et de sa compréhension. Selon Stalder (125), l'éducation est parfois confondue avec l'information, qui ne doit pas être singulière mais commune à tous les patients adaptée et interactive. Les patients reçoivent parfois ces traitements anti-angiogéniques sur plusieurs années en raison d'une efficacité oncologique mais au prix d'effets secondaires. La RMP pourrait se superposer au modèle des maladies chroniques pour optimiser sa prise en charge, et développer chez le patient des compétences d'auto-évaluation et d'auto-soins au sein d'un programme spécifique d'éducation thérapeutique qui demande au patient des compétences d'auto-évaluation et d'auto-soins.

L'éducation thérapeutique est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme un processus continu, intégré aux soins, qui vise à l'acquisition par le patient (ou par son entourage) de connaissances et de compétences suffisantes pour lui permettre de vivre de façon optimale avec une maladie et son traitement. Cette démarche s'est déjà inscrite dans

plusieurs spécialités médicales telles la pneumologie avec les « écoles de l'asthme », en diabétologie mais également en dermatologie avec la dermatite atopique (126).
D'après la Haute Autorité de Santé (HAS) (127), en premier lieu, il convient d'élaborer un diagnostic éducatif personnalisé : analyse des facteurs socio-environnementaux : catégorie sociale (pour 3 patients le prix des prestations était un obstacle), âge, niveau et style de vie, caractéristiques socioculturelles.
Il est important de définir avec le patient des objectifs : apprendre à reconnaître la RMP, la grader, comment y faire face.
Les séances d'éducation thérapeutique peuvent être individuelles ou collectives permettant le partage d'expérience, et augmentent la réceptivité du patient à la démarche d'éducation. Nous avons en effet constaté de nombreux échanges entre les malades patientant en salle d'attente au sujet des effets secondaires des traitements anti-angiogéniques, de la RMP.
Enfin, il est nécessaire d'évaluer les compétences acquises, de s'assurer du bon déroulement du programme, d'évaluer le ressenti du patient sur les bénéfices de l'éducation thérapeutique. La pratique de l'auto-évaluation pourrait trouver sa place pour adapter au mieux le programme.
Une consultation organisée, programmée le jour de la venue au centre d'oncologie pourrait faciliter l'observance des soins, avec suivi médical et paramédical, regroupant oncologues, dermatologues, infirmières, psychologues et podologue-pédicure, avec une prise en charge financière des consultations mais aussi des semelles. Trop peu de patients ont consulté des podologues-pédicures malgré nos conseils, pour des raisons financières, d'éloignement…
La gestion de ces effets secondaires, la délivrance de conseils pratiques pour appréhender au mieux la vie quotidienne, l'écoute attentive du patient, de ses maux physiques et psychologiques requièrent du temps, souvent difficile à accorder lors des consultations.

5.1.3. Histologie de la RMP

Nous n'avons réalisé qu'une seule biopsie cutanée. Des résultats histologiques ont déjà été rapportés dans de multiples études, et nous ne souhaitions pas réaliser d'investigations inutiles, et souvent douloureuses, chez ces patients.
Cliniquement, le patient avait une hyperkératose jaunâtre plantaire sous sunitinib. L'analyse histologique mettait en évidence un épithélium malpighien comportant une épaisse hyperkératose, d'abord orthokératosique puis parakératosique, sans exocytose. Le derme superficiel était bien vascularisé, ponctué de rares lymphocytes.

5.1.4. RMP et HTA

Dans l'étude d'Azad et al. (108), une corrélation entre la survenue de la RMP et l'hypertension artérielle a été mise en évidence suggérant là encore un lien avec le terrain vasculaire sous jacent.
Dans notre étude, cette corrélation n'a pas été mise en évidence. Néanmoins, nous avons uniquement tenu compte de la variable « antécédent d'HTA » n'ayant pas à notre disposition la durée d'évolution de l'HTA. Cette donnée aurait pu être interessante, car on peut supposer qu'un traitement anti-angiogénique peut décompenser un état vasculaire précaire et déjà altéré par une HTA chronique entrainant des lésions distales comme les RMP (cf 3.2.2.) (71, 72).

5.2. Autres toxicité cutanées

5.2.1. Exanthème maculopapuleux

Trois patients sur 7 ont présenté un EMP sous sorafenib. Dans la littérature l'EMP ou « rash » est considéré comme un effet indésirable très fréquent du sorafenib. Dans le carcinome rénal, sa fréquence est estimée à 28 % (30). Dans l'étude de Autier et al. (32), un seul patient sur 43 avait un EMP durant le traitement (patients atteints de cancers rénaux). Llovet et al. (11) ont estimé à 5 % l'incidence du « rash » chez les patients recevant le sorafenib pour le CHC. Dans ces études, le terme « rash » n'est pas précisé, il est rattaché au terme « desquamation », et il n'est pas précisé si l'examen clinique était réalisé par une dermatologue.
Dans notre étude, pour un seul patient, les oncologues ont décidé de poursuivre le traitement, car il s'agissait d'un EMP de grade faible. A la reprise du traitement, l'EMP ne récidivait pas.

5.2.2. Erythème facial

Douze patients sur 51 ont présenté un érythème facial : dans 10 cas sous sunitinib, dans un cas sous sorafenib, et dans un cas sous bevacizumab. Chez 7 de ces 12 patients, une recherche de Malassezia furfur était réalisée et était positive dans 6 cas.
Dans l'étude prospective de Autier et al. (32), 63 % des patients sous sorafenib ont présenté une éruption érythémateuse faciale, 1 à 3 semaines après le début du traitement et régressant spontanément en moins de 2 mois. Chez 2 patients, une analyse histologique était réalisée mettant en évidence un infiltrat lymphocytaire aspécifique.

Il serait intéressant de réaliser les prélèvements mycologiques avant le début du traitement puis au moment de l'érythème chez tous les patients, pour préciser si la présence de Malassezia est secondaire au traitement, ou si sa découverte est fortuite.

5.2.3. Oedème

Vingt-trois pour cent des patients ont eu des œdèmes prédominant sur la face. Ces chiffres sont semblables à ceux de l'étude de Lee et al. (50), où 24 % des patients présentaient ces symptômes sous sunitinib. Ces effets seraient secondaires aux interférences entre le système rénine-angiotensine-aldostérone et le PDGFR.

5.2.4. Anomalies des phanères, hémorragies unguéales

Nous rapportons 7 cas de dysesthésies du cuir chevelu sous sunitinib et 1 cas sous sorafenib. Les dysesthésies ne sont pas décrites sous sunitinib. Nous pensons que nos cas sont probablement dus à l'orientation de nos questions et que les patients n'auraient pas décrit de tels effets si la question ne leur avait pas été posée précisément.

Soixante-cinq pour cent des patients sous sunitinib ont noté une dépigmentation des phanères. Ces chiffres sont particulièrement élevés, par rapport aux données de la littérature (5 à 10 %). Ces données sont difficiles à analyser, car il est pour certains patients délicat de rattacher strictement cet effet au traitement, et on peut s'interroger sur une « dépigmentation non iatrogène » mais simplement liée à l'âge physiologique du patient.

Six patients ont souffert d'alopécie, dans 3 cas sur 38 des patients traités par sunitinib, dans deux cas des 7 patients sous sorafenib et dans un cas sur 6 patients sous bevacizumab. Dans un cas sous sorafenib, la patiente a du recourir à une prothèse capillaire. L'alopécie est plus fréquemment rapportée sous sorafenib que sous sunitinib (25,8 % vs 5 %) comme c'est le cas dans notre étude. Nos valeurs sont là encore difficiles à interpréter du fait des différences d'effectifs dans les 3 classes médicamenteuses. L'apparition d'une alopécie sous bevacizumab semble atypique, il s'agissait d'un grade 1, et là encore il est difficile de conclure à une iatrogénicité.

La survenue d'hémorragies unguéales en flammèches n'a été observée que sous sunitinib. Cette constatation est probablement secondaire à l'inégalité des effectifs, de plus, l'utilisation d'un dermoscope aurait rendu plus sensible notre examen.

5.2.5. Lésions génitales

Celles-ci ont déjà été rapportées dans la littérature, mais sous forme de lésions psoriasiformes scrotales (70). Chez deux de nos 3 patients, les lésions n'étaient non pas scrotales mais situées sur le gland, et sur le fourreau de la verge. Un des 2 patients a refusé la biopsie et les autres investigations. L'autre patient a accepté la réalisation des sérologies VIH, TPHA-VDRL qui étaient négatives, c'est chez ce même patient que la biopsie a été réalisée retrouvant une balanite aspécifique. Il est important de noter qu'aucun patient ne rapporte spontanément ces effets, et que ceux-ci doivent être évoqués lors de l'interrogatoire soigneux. D'après le faible nombre de patients atteints, il est difficile de conclure à une iatrogénicité. Les dermocorticoïdes avaient été initiés dans l'hypothèse d'un lichen, l'efficacité était modérée.
Chez les femmes, le prurit prédominait, la vulve était légèrement érythémateuse, sans lésion spécifique. Aucune biopsie n'était réalisée, en raison de la bonne réponse aux dermocorticoïdes. Malheureusement, nous n'avons aucune photographie à notre disposition, tant les lésions étaient discrètes. Parallèlement aux lésions psoriasiformes décrites chez l'homme, on peut s'interroger sur des lésions de psoriasis dans une forme modérée, mais en l'absence de biopsie cutanée à notre disposition, nous ne pouvons pas conclure.

5.2.6. Ulcères

Deux patients (un homme et une femme) sous sunitinib ont présenté des ulcères des membres inférieurs. Dans un des cas, le lien avec le sunitinib était clairement mis en évidence, puisque les plaies étaient apparues après l'initiation du traitement, et s'amélioraient considérablement lors de l'arrêt.
Si des nécroses des extrémités ont déjà été rapportées, la survenue d'ulcérations dans la littérature a été rapportée très récemment par notre équipe, chez une patiente de 73 ans n'ayant pu être incluse en raison de sa provenance d'un autre centre d'oncologie (71, 72). Il nous a semblé intéressant de détailler cette observation (128).
Cete patiente consultait en juin 2009 pour des ulcérations du membre inférieur droit évoluant depuis 2 mois. Ces ulcérations avaient débuté 6 semaines après le début d'un traitement par sunitinib.

Parmi ses antécédents, on retenait une hypertension artérielle, et 2 phlébites du membre inférieur droit quelques années auparavant. Une tumeur du rein droit avait été découverte en octobre 2008 sur un scanner abdominopelvien réalisé pour des lombalgies évoluant depuis plusieurs mois.

Six semaines après un traitement par sunitinib à la posologie de 37,5 mg par jour en continu, apparaissaient des ulcères douloureux du membre inférieur droit.

Cliniquement, il existait de multiples ulcères creusant du tiers inférieur de la jambre droite, sans bourrelet périphérique mesurant de 2 à 3 cm de taille, bien limités, arrondis, avec un pourtour purpurique très inflammatoire. Le scanner de contrôle effectué après 2 mois de traitement montrait une régression des adénopathies et des métastases pulmonaires et hépatiques. L'échographie doppler des membres inférieurs mettait en évidence une insuffisance veineuse superficielle et profonde sans thrombose et sans anomalie artérielle. L'analyse histopathologique d'une biopsie cutanée montrait une ulcération nécrotico-inflammatoire cutanée non spécifique, avec une infiltration massive du derme par des polynucléaires neutrophiles altérés, avec des vaisseaux infiltrés sans signe de vascularite ni de thrombose, sans élément mycélien après coloration au PAS, sans lésion tumorale décelable ; l'étude en immunofluorescence directe était négative.

Des soins locaux par pansement à l'argent étaient débutés, avec contention veineuse, et après arrêt du traitement sunitinib en accord avec l'oncologue, une amélioration des plaies était constatée.

Ulcérations du membre inférieur

a) après 8 semaines de traitement par sunitinib

b) 11 semaines après l'arrêt du traitement par sunitinib : cicatrisation en cours

Le scanner thoraco-abdominal de réévaluation montrait une progression des lésions secondaires pulmonaires et hépatiques incitant à réintroduire le sunitinib à la posologie de 25 mg/j. Il s'en suivait rapidement une nouvelle détérioration des plaies imposant un arrêt définitif du médicament.
Chez cette patiente, après avoir éliminé par les différents examens une angiodermite nécrotique, une vascularité de type périartérite noueuse, un pyoderma gangrenosum, une cryofibrinogénémie, le sunitinib semblait finalement être responsable de ces ulcérations sur des critères chronologiques et sémiologiques. En effet, le sunitinib était réintroduit à la posologie de 25 mg par jour en raison d'une réévolution des lésions secondaires hépatiques et pulmonaires visibles au scanner d'évaluation et rapidement, la patiente voyait ses plaies se détériorer, imposant l'arrêt définitif du sunitinib.

Si la néoangiogenèse est nécessaire au développement tumoral, c'est également un des évenements-clé du processus de cicatrisation (129). Une des hypothèses évoquées est celle d'un défaut de cicatrisation physiologique de microtraumatismes, secondaire au traitement anti-angiogénique, les membres inférieurs étant quotidiennement soumis à des traumatismes répétés. Il est également licite de s'interroger sur le rôle favorable d'un terrain d'insuffisance veineuse dans la survenue d'ulcérations sous anti-angiogénique, les thromboses étant des complications connues de ces traitements (130). Notre deuxième patient avant initiation du traitement avait en effet aussi un terrain d'insuffisance veineuse. Une des multiples hypothèses avancées dans la réaction main-pied est celle de traumatismes préalables à leur survenue, avec cette localisation particulière sur les zones d'hyperkératose secondaire aux hyperpressions.

Les anti-angiogéniques peuvent entraîner des effets secondaires très variés. Dans cette observation, l'originalité tient au fait que les ulcérations ne soient pas situées aux extrémités comme dans les deux cas précédemment rapportés considérés finalement comme des RMP (71, 72). La physiopathologie de ces deux affections est peut-être commune, avec défaut de cicatrisation de zones traumatisées et soumises quotidiennement à des contraintes physiques.
Cet effet indésirable nous a semblé important à rapporter car il a rendu impossible la poursuite du traitement anticancéreux qui était efficace dans la prise en charge de la malade.

5.2.7. Lésions papuleuses, psoriasiformes

Les lésions cutanées des patients numéro 13 et 38 diffèrent par leur aspect papuleux, peu squameux, eczématiforme sans vésicule et répondant bien aux corticoïdes locaux.
Une seule lésion a été biopsiée, celle du patient numéro 38, mettent en évidence une spongiose avec discrète exocytose inflammatoire sans vésicules, en faveur d'une lésion eczématiforme.
Des atteintes hyperkératosiques des coudes ont été rapportées par Sibaud et al. (113) sous sorafenib, mais leur présentation différait de celle du patient numéro 5 avec une coloration jaunâtre similaire à celle des RMP. Les auteurs comparaient ces deux phénomènes et les expliquaient par un phénomène de Koebner sur les zones traumatisées. Chez le patient numéro 5, tout comme les patients numéro 13 (bras) et 45, les lésions sont érythématosquameuses, et dans le dernier cas prurigineuses. Aucun de ces patients n'avaient d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis. Nous ne pouvons faire de preuve d'une histologie psoriasique faute de biopsie cutanée. Des lésions scrotales psoriasiques ont été rapportées sous sunitinib (70). Toutefois ces observations sont contradictoires avec d'autres observations, puisque des cas de guérison de psoriasis ont été rapportés sous traitement anti-angiogénique : c'est le cas d'un patient de 68 ans, atteint de psoriasis depuis plus de 50 ans, et qui un mois après le début d'un traitement par sorafenib pour un cancer du rein métastatique notait la disparition de son psoriasis. Pour les auteurs ce phénomène s'expliquerait par le rôle des facteurs angiogéniques dans le psoriasis : les kératinocytes produisent des cytokines dont le VEGF, qui active Ras et le système MAPK et donc l'angiogenèse, de plus le système MAPK augmente la production d'IL-1 alfa responsable de l'hyperprolifération épidermique du psoriasis.

CONCLUSION

L'apparition des thérapies ciblées a engendré de nouvelles toxidermies. Ces réactions cutanées sont parfois très invalidantes et viennent s'ajouter aux effets non cutanés et à la néoplasie sous jacente. Un avis dermatologique est souvent requis, car ces réactions peuvent inciter l'oncologue à modifier voire à interrompre le traitement oncologique qui était efficace. Les indications restent ce jour oncologiques, mais les nombreuses cibles de ces thérapeutiques laissent présager de nouvelles indications et peut-être l'émergence d'autres toxidermies.

La physiopathologie des RMP tout comme celle des EPP demeure incomprise. Concernant les RMP, elles sont plus fréquentes dans notre étude (68%) que dans la littérature probablement du fait du regard plus critique du dermatologue ayant fait un examen systématique. Aucun facteur de prédisposition n'a été mis en évidence dans notre étude.
L'objectif initial était d'évaluer l'efficacité de traitements préventifs comportant émollients, consultation de podologie et port de semelles absorbantes, mais en pratique cet objectif a été difficile à atteindre en raison d'une observance aléatoire de ces traitements et soins. Le traitement préventif par émollient empêcherait la survenue de RMP ($p = 0,028$), mais ce résultat mérite d'être confirmé par une étude randomisée.

Ce constat nous a conduit à nous interroger sur les raisons de non observance, diverses : information parfois non comprise, manque de temps, difficultés financières, les patients attendant souvent la survenue de la RMP pour appliquer les conseils.
Aucun facteur de prédisposition n'étant clairement mis en évidence dans ces RMP, il est difficile de prévenir ces réactions qui ne semblent liées ni à une HTA, ni à une RMP antérieure avec un autre traitement anti-angiogénique.

Il paraît donc important d'accompagner les patients au cours de leur traitement oncologique pour prévenir et traiter au mieux les diverses réactions secondaires, en commençant par délivrer une information avant le début du traitement oncologique. Le suivi doit être à la fois médical et paramédical, car la gestion de ces effets secondaires, la délivrance de conseils pratiques pour appréhender au mieux la vie quotidienne, l'écoute attentive du patient, de ses maux physiques et psychologiques demandent du temps, parfois difficile à accorder lors des consultations. La proposition d'une information et de conseils se heurte à une difficulté d'adhésion du patient à ces mesures de prévention et doit nous faire réfléchir à la mise en place d'une éducation thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. Rev. Med. Interne. 2009;30:401-410.

2. Blay J. Thérapeutiques antiangiogéniques des tumeurs solides. Rev. Med. Interne. 2007;28:S7-8.

3. Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Patard J. Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. Prog. Urol. 2005;15:1021-1029.

4. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. Oncology. 2009;77:257-271.

5. Eskens FALM, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur. J. Cancer. 2006;42:3127-3139.

6. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006;290:560-576.

7. Méjean A, Lebret T. Angiogenèse : l'exemple du cancer du rénal. Prog. Urol. 2008;18 Suppl 7:309-314.

8. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:835-844.

9. Alavi A, Hood JD, Frausto R, Stupack DG, Cheresh DA. Role of Raf in vascular protection from distinct apoptotic stimuli. Science. 2003;301:94-96.

10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007;356:125-134.

11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2008;359:378-390.

12. Boige V, Barbare J, Rosmorduc O. Utilisation du sorafenib (Nexavar) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé : recommandations PRODIGE AFEF. Gastroenterol. Clin. Biol. 2008;32:3-7.

13. www.clinicaltrials.gov : NCT00126503. Sorafenib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer.

14. Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors. Oncologist. 2008;13:845-858.

15. www.clinicaltrials.gov : NCT00121251. Sorafenib, gemcitabine and capecitabine in treating patients with unresectable and/or metastatic kidney cancer.

16. Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, Kupsch P, Grubert M, Hilger RA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial. Eur. J. Cancer. 2009;45:579-587.

17. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. Br. J. Cancer. 2006;95:581-586.

18. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J. Clin. Oncol. 2009;27:2823-2830.

19. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. J. Clin. Oncol. 2008;26:2178-2185.

20. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. Oncogene. 2003;22:3172-3179.

21. Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;94:1493-1499.

22. Aragon-Ching JB, Dahut WL. VEGF inhibitors and prostate cancer therapy. Curr Mol Pharmacol. 2009;2:161-168.

23. Burris H, Rocha-Lima C. New therapeutic directions for advanced pancreatic cancer: targeting the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways. Oncologist. 2008;13:289-298.

24. www.clinicaltrials.gov : NCT00096200. Sorafenib with or without paclitaxel and carboplatin in treating patients with recurrent ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer.

25. www.clinicaltrials.gov : NCT00253370. Sorafenib, docetaxel and cisplatin in treating patients with metastatic or locally advanced gastric or gastroeosophageal junction cancer that cannot be removed by surgery.

26. Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Oncologist. 2007;12:191-200.

27. Blumenschein GR, Gatzemeier U, Fossella F, Stewart DJ, Cupit L, Cihon F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2009;27:4274-4280.

28. Echeverria V, Burgess S, Gamble-George J, Zeitlin R, Lin X, Cao C, et al. Sorafenib inhibits nuclear factor kappa B, decreases inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression, and restores working memory in APPswe mice. Neuroscience. 2009;162:1220-1231.

29. www.canceronet.com/gercor/news/doc/Recosorafenib.pdf (site consulté le 20 septembre 2008). Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafenib dans le traitement du carcinome héaptocellulaire.

30. www.emea.europa.eu (site consulté le 15 septembre 2008). Rapport européen public d'évaluation (EPAR). NEXAVAR.

31. Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib. Ann Dermatol Venereol. 2008;135:148-153.

32. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. Arch Dermatol. 2008;144:886-892.

33. Bennani-Lahlou M, Mateus C, Escudier B, Massard C, Soria J, Spatz A, et al. Eruptive nevi associated with sorafenib treatment. Ann Dermatol Venereol. 2008;135:672-674.

34. Kong HH, Sibaud V, Chanco Turner ML, Fojo T, Hornyak TJ, Chevreau C. Sorafenib-induced eruptive melanocytic lesions. Arch Dermatol. 2008;144:820-822.

35. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ, et al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. Clin. Exp. Dermatol. 2006;31:783-785.

36. Kong HH, Cowen EW, Azad NS, Dahut W, Gutierrez M, Turner ML. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 2007;56:171-172.

37. Hong DS, Reddy SB, Prieto VG, Wright JJ, Tannir NM, Cohen PR, et al. Multiple squamous cell carcinomas of the skin after therapy with sorafenib combined with tipifarnib. Arch Dermatol. 2008;144:779-782.

38. Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, Spatz A, Tomasic G, Sibaud V, et al. Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. J. Clin. Oncol. 2009;27:59-61.

39. Kwon EJ, Kish LS, Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. J. Am. Acad. Dermatol. 2009;61:522-527.

40. Jantzem H, Dupre-Goetghebeur D, Spindler P, Merrer J. Kératoacanthomaes multiples induits par le sorafénib. Ann Dermatol Venereol. 2009;136:894-897.

41. MacGregor JL, Silvers DN, Grossman ME, Sherman WH. Sorafenib-induced erythema multiforme. J. Am. Acad. Dermatol. 2007;56:527-528.

42. Feltes RA, Feito Rodríguez M, González-Beato MJ. Erythema multiforme induced by sorafenib. Clin. Exp. Dermatol. 2009;34:368-369.

43. Bilaç C, Müezzinoğlu T, Ermertcan AT, Kayhan TC, Temeltaş G, Oztürkcan S, et al. Sorafenib-induced erythema multiforme in metastatic renal cell carcinoma. Cutan Ocul Toxicol. 2009;28:90-92.

44. Wolber C, Udvardi A, Tatzreiter G, Schneeberger A, Volc-Platzer B. Perforating folliculitis, angioedema, hand-foot syndrome--multiple cutaneous side effects in a patient treated with sorafenib. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7:449-452.

45. Chung NM, Gutierrez M, Turner ML. Leukocytoclastic vasculitis masquerading as hand-foot syndrome in a patient treated with sorafenib. Arch Dermatol. 2006;142:1510-1511.

46. Richetta AG, Maiani E, Carboni V, Carlomagno V, Cimillo M, Mattozzi C, et al. Sorafenib: atypical cutaneous side effects. Eur J Dermatol. 2007;17:549-550.

47. Frigerio M, Santi V, Di Micoli A, Trevisani F. Hyperkeratosis of nipple skin during sorafenib treatment. Dig Liver Dis. 2009;41:611.

48. Strumberg D, Awada A, Hirte H, Clark JW, Seeber S, Piccart P, et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: Is rash associated with treatment outcome? Eur. J. Cancer. 2006;42:548-556.

49. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. Oncologist. 2010;15:85-92.

50. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Br. J. Dermatol. 2009;161:1045-1051.

51. Robert C, Faivre S, Raymond E, Armand J, Escudier B. Subungual splinter hemorrhages: a clinical window to inhibition of vascular endothelial growth factor receptors? Ann. Intern. Med. 2005;143:313-314.

52. Robert C, Soria J, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol. 2005;6:491-500.

53. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J. Clin. Oncol. 2006;24:25-35.

54. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat. Rev. Cancer. 2002;2:727-739.

55. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2009;27:3584-3590.

56. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1329-1338.

57. Papaetis GS, Syrigos KN. Sunitinib: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in the era of molecular cancer therapies. BioDrugs. 2009;23:377-389.

58. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J. Clin. Oncol. 2008;26:1810-1816.

59. Nguyen S, Franklin M, Dudek AZ. Skin ulcers in Klippel-Trenaunay syndrome respond to sunitinib. Transl Res. 2008;151:194-196.

60. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, Weckstein D, Fleming MT, Galsky MD, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. Ann. Oncol. 2010;21:319-324.

61. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, Kaufman DS, Olivier K, Michaelson SZ, et al. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. Ann. Oncol. 2009;20:913-920.

62. Preusser M, Hutterer M, Sohm M, Koperek O, Elandt K, Dieckmann K, et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. J. Neurooncol. 2010;97:305-308.

63. Song IC, Lim JS, Yun HJ, Kim S, Kang DY, Lee HJ. Biochemical and pathological response of prostate cancer in a patient with metastatic renal cell carcinoma on sunitinib treatment. Jpn. J. Clin. Oncol. 2009;39:833-836.

64. Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, Thomas G, Swenerton K, Oza A, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184. Gynecol. Oncol. 2010;116:163-167.

65. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR, Brown J, Debernardo RL, Hartenbach EM, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol. Oncol. 2009;115:460-465.

66. www.emea.europa.eu (site consulté le 15 septembre 2008). Rapport européen public d'évaluation (EPAR). SUTENT.

67. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007;356:115-124.

68. Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand J, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and grey hair. Lancet. 2003;361:1056.

69. Tsai K, Yang C, Kuo T, Hong H, Chang JWC. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2006;24:5786-5788.

70. Billemont B, Barete S, Rixe O. Scrotal cutaneous side effects of sunitinib. N. Engl. J. Med. 2008;359:975-976.

71. Durant C, Saint-Jean M, Connault J, Pistorius MA, Planchon B. Syndrome pied-main nécrotique sous antiangiogéniques chez une patiente porteuse d'une acropathie mutilante de Thévenard. J Mal Vasc. 2009;34:222-225.

72. Feyerabend S, Schilling D, Wicke C, Stenzl A. Toxic dermatolysis, tissue necrosis and impaired wound healing due to sunitinib treatment leading to forefoot amputation. Urol. Int. 2009;82:246-248.

73. Bar-Sela G, Kedem E, Hadad S, Pollack S, Haim N, Atrash F, et al. Successful desensitization protocol for hypersensitivity reaction caused by sunitinib in a patient with a gastrointestinal stromal tumor. Jpn. J. Clin. Oncol. 2010;40:163-165.

74. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Thérapies ciblées et indications dans les tumeurs solides. Rev Med Interne. 2009;30:416-424.

75. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 2007;357:2666-2676.

76. www.emea.europa.eu (site consulté le 15 septembre 2008). Rapport européen public d'évaluation (EPAR). AVASTIN.

77. Gotlib V, Khaled S, Lapko I, Mar N, Saif MW. Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response. Anticancer Drugs. 2006;17:1227-1229.

78. Munehiro A, Yoneda K, Nakai K, Demitsu T, Moriue T, Moriue J, et al. Bevacizumab-induced hand-foot syndrome: circumscribed type. Br. J. Dermatol. :2010 (in press).

79. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases. Actas Dermosifiliogr. 2008;99:281-290.

80. Zuehlke R. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. Dermatologica. 1974;148:90-2.

81. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. Eur J Oncol Nurs. 2007;11:238-246.

82. Janusch M, Fischer M, Marsch WC, Holzhausen H, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome--a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. Eur J Dermatol. 2006;16:494-499.

83. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). Eur J Oncol Nurs. 2004;8 Suppl 1:31-40.

84. Wilkes GM, Doyle D. Palmar-plantar erythrodysesthesia. Clin J Oncol Nurs. 2005;9:103-106.

85. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). Ann. Oncol. 2007;18:1159-1164.

86. Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. Oncology. 2002;16:31-37.

87. Park YH, Ryoo B, Lee HJ, Kim SA, Chung J. High incidence of severe hand-foot syndrome during capecitabine-docetaxel combination chemotherapy. Ann. Oncol. 2003;14:1691-1692.

88. Jacobi U, Waibler E, Schulze P, Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Schmook T, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? Ann. Oncol. 2005;16:1210-1211.

89. Tsuruta D, Mochida K, Hamada T, Ishii M, Wakasa K, Hashimoto S, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: report of a case and immunohistochemical findings. Clin. Exp. Dermatol. 2000;25:386-388.

90. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. Cancer. 2000;89:1037-1047.

91. Molpus KL, Anderson LB, Craig CL, Puleo JG. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol. 2004;93:513-516.

92. Mangili G, Petrone M, Gentile C, De Marzi P, Viganò R, Rabaiotti E. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. Gynecol. Oncol. 2008;108:332-335.

93. Gerbrecht B. Current Canadian experience with capecitabine: partnering with patients to optimize therapy. Cancer Nurs. 2003;26:161-167.

94. Yucel I, Guzin G. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome. Invest New Drugs. 2008;26:189-192.

95. Yoshimoto N, Yamashita T, Fujita T, Hayashi H, Tsunoda N, Kimura M, et al. Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer. :2009 (in press).

96. Brown J, Burck K, Black D, Collins C. Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. J. Am. Acad. Dermatol. 1991;24:1023-1025.

97. Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE. Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model. Clin. Cancer Res. 1998;4:1567-1571.

98. Werchniak AE, Chaffee S, Dinulos JGH. Methotrexate-induced bullous acral erythema in a child. J. Am. Acad. Dermatol. 2005;52:93-95.

99. Drake RD, Lin WM, King M, Farrar D, Miller DS, Coleman RL. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. Gynecol. Oncol. 2004;94:320-324.

100. Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. Breast. 2006;15:414-424.

101. Kingsley EC. 5-Fluorouracil dermatitis prophylaxis with a nicotine patch. Ann. Intern. Med. 1994;120:813.

102. www.has-sante.fr. XELODA. Site consulté le 10 mars 2009.

103. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Oncologist. 2008;13:1001-1011.

104. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2008;47:176-186.

105. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2009;7:11-19.

106. Do JE, Kim YC. Capecitabine-induced diffuse palmoplantar keratoderma: is it a sequential event of hand-foot syndrome? Clin. Exp. Dermatol. 2007;32:519-521.

107. Huggins Rh, Kuzel TM, Anderson RT, West DP, Lacouture ME. Hand foot skin reaction (HFSR) by the multikinase inhibitors (MKIs) sorafenib and sunitinib : Impact on quality of life (QoL) . J Clin Oncol. 2008;26(abst 16122).

108. Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. Clin. Cancer Res. 2009;15:1411-1416.

109. Flaherty KT, Brose MS. Sorafenib-Related Hand-Foot Skin Reaction Improves, Not Worsens, with Continued Treatment. Clin Cancer Res. 2009;15:7749.

110. Yang C, Lin W, Chuang C, Chang Y, Pang S, Lin Y, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. Br. J. Dermatol. 2008;158:592-596.

111. Lai SE, Kuzel T, Lacouture ME. Hand-foot and stump syndrome to sorafenib. J. Clin. Oncol. 2007;25:341-343.

112. Jain L, Gardner ER, Figg WD, Chernick MS, Kong HH. Lack of association between excretion of sorafenib in sweat and hand-foot skin reaction. Pharmacotherapy. 2010;30:52-56.

113. Sibaud V, Delord JP, Chevreau C. Sorafenib-induced hand-foot skin reaction: a Koebner phenomenon? Target Oncol. 2009;4:307-310.

114. Boone SL, Jameson G, Von Hoff D, Lacouture ME. Blackberry-induced hand-foot skin reaction to sunitinib. Invest New Drugs. 2009;27:389-390.

115. Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. Jpn. J. Clin. Oncol. 2007;37:755-762.

116. van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AKL, Mathijssen RHJ, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. J. Clin. Oncol. 2009;27:4406-4412.

117. Beldner M, Jacobson M, Burges GE, Dewaay D, Maize JC, Chaudhary UB. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. Oncologist. 2007;12:1178-1182.

118. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Ann. Oncol. 2008;19:1955-1961.

119. Bouché O, Scaglia E, Reguiai Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. Gastroenterol. Clin. Biol. 2009;33:306-322.

120. www.clinicaltrials.gov : NCT00667589. Sorafenib-induced Hand- Foot Skin Reaction Treatment.

121. Hütten M, Lassay L, Sachs B, Deutz P, Mertens R, Baron JM, et al. Successful topical treatment of sorafenib-induced hand-foot skin reaction in a child with hepatocellular carcinoma. Pediatr Dermatol. 2009;26:349-350.

122. Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine AI. Hand-foot syndrome with docetaxel: a five-case series. Ann Saudi Med. 2008;28:374-377.

123. Fitoussi G, Paul C, Robert C. La relation médecin-malade en dermatologie. Ann Dermatol Venereol. 1997;124:864-868.

124. Britten N. Patients' demands for prescriptions in primary care. BMJ. 1995;310:1084-1085.

125. Stalder J. L'éducation thérapeutique : un enjeu majeur en dermatologie. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:111-113.

126. Boyé T, Boralevi F, Buzenet C, Labrèze C, Taïeb A. Education et dermatite atopique. L'expérience de l'unité de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Ann Dermatol Venereol. 2003;130:285-289.

127. www.has-sante.fr. Education thérapeutique. Site consulté le 03 mai 2010.

128. Guyot-Caquelin P, Granel-Brocard F, Cuny J, Spaeth D, Barbaud A, Schmutz J. Ulcérations des membres inférieurs sous sunitinib. Ann Dermatol Venereol. :2010 (in press).

129. Shinzawa H, Takeda A, Sone Y, Murashita K, Uchinuma E. Wound healing process of a full-thickness skin wound model in rats. Int Surg. 2007;92(2):63-72.

130. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J. Clin. Oncol. 2009;27:4865-4873.

ANNEXE 1 : Population de l'étude, caractéristiques des patients.

Numéro Patient	Sexe	Age	Traitement	Début	Fin	Tumeur	DCD à la fin inclusion	Dose à l'inclusion	Cause diminution
1	M	54 ans	NEXAVAR	10/03/09	19/03/09	rein		800 mg	non
2	M	62 ans	NEXAVAR	11/12/06	15/10/09	rein		800 mg	non
3	M	36 ans	SUTENT	19/01/09	29/03/09	rein		50 mg	non
4	F	54 ans	SUTENT	04/05/06	22/02/10	rein		25 mg	autre
5	M	57 ans	SUTENT	07/12/08	15/09/09	rein		50 mg	non
6	M	59 ans	SUTENT	08/05/08		rein		50 mg	non
7	M	54 ans	SUTENT	31/01/09	15/10/09	rein		50 mg	non
8	M	55 ans	AVASTIN	21/04/08	16/06/09	rein		10mg/kg	non
9	M	55 ans	SUTENT	21/07/09		rein		50 mg	non
10	M	38 ans	SUTENT	10/05/09	10/07/09	autre	dcd	37,5 mg	RMP
11	F	64 ans	SUTENT	12/08/07	17/03/09	rein		25 mg	RMP
12	M	77 ans	SUTENT	10/07/07		rein		37,5 mg	RMP
13	M	51 ans	NEXAVAR	27/02/08	03/08/09	rein		400 mg	RMP, autre
14	M	64 ans	AVASTIN	14/11/08		rein		10 mg/kg	non
15	F	69 ans	SUTENT	12/08/07	08/04/09	rein		25 mg	RMP, autre
16	F	69 ans	NEXAVAR	28/04/09	15/12/09	rein		800 mg	non
17	F	76 ans	SUTENT	15/09/08	10/12/09	rein		37,5 mg	autre
18	M	72 ans	SUTENT	04/08/08	10/09/09	rein	dcd oct 09	50 mg	non
19	M	74 ans	SUTENT	02/07/06	07/04/09	rein		25 mg	RMP, autre
20	F	76 ans	SUTENT	27/08/07		rein		25 mg continu	RMP, autre
21	M	77 ans	SUTENT	20/05/08	18/05/09	rein		37,5 mg	autre
22	M	56 ans	SUTENT	15/07/07		autre		37,5 mg	autre
23	M	45 ans	SUTENT	10/08/09	/02/2010	autre		50 mg	non
24	M	54 ans	SUTENT	13/07/09	10/11/09	autre	dcd	50 mg	non
25	F	65 ans	SUTENT	23/11/09		rein		50 mg	non
26	F	59 ans	SUTENT	02/01/09	13/03/09	rein		50 mg	non
27	F	59 ans	AVASTIN	20/04/09	13/08/09	rein		10 mg/kg	non
28	M	65 ans	SUTENT	18/06/07		rein		37,5 mg	autre
29	F	62 ans	SUTENT	08/12/08	30/12/09	rein		50 mg	non
30	M	65 ans	SUTENT	08/12/08	07/05/09	rein	dcd	50 mg	non
31	M	51 ans	SUTENT	15/12/08	25/01/10	rein		50 mg	non
32	F	58 ans	SUTENT	27/07/09		rein		50 mg	autre
33	M	53 ans	AVASTIN	13/10/08	18/03/08	rein		10 mg/kg	non
34	M	53 ans	SUTENT	10/04/09	18/01/10	rein		50 mg	non
35	F	63 ans	SUTENT	15/11/08		rein		50 mg	non
36	M	55 ans	SUTENT	30/04/09	11/09/09	rein	dcd	50 mg	non
37	M	61 ans	SUTENT	20/04/09		rein		37,5 mg	RMP, autre
38	M	76 ans	SUTENT	23/03/09		rein		37,5 mg	autre
39	M	66 ans	SUTENT	02/07/07	11/06/09	rein	dcd	37,5 mg	RMP
40	M	67 ans	SUTENT	16/02/09		rein		50 mg	non
41	M	77 ans	SUTENT	26/01/09	03/07/09	rein		37,5 mg	autre
42	M	77 ans	NEXAVAR	03/08/09	28/10/09	rein		400 mg	autre
43	M	78 ans	NEXAVAR	20/09/09	30/10/09	rein		400 mg	autre
44	F	65 ans	SUTENT	30/11/09		rein		50 mg	non
45	M	77 ans	SUTENT	18/05/09	11/12/09	rein		37,5 mg	autre
46	M	55 ans	SUTENT	15/12/09		rein		50 mg	non
47	F	70 ans	SUTENT	07/09/09	10/12/09	rein		50 mg	non
48	M	58 ans	SUTENT	20/01/10		rein		50 mg	non
49	F	52 ans	AVASTIN	30/06/09	06/04/10	autre		10 mg/kg	non
50	M	68 ans	AVASTIN	15/11/09		autre		10 mg/kg	non
51	M	37 ans	NEXAVAR	22/03/10		rein		800 mg	non

M = masculin

F = féminin

ANNEXE 2 : Caractéristiques de la RMP

Numéro patient	Thérapie actuelle	RMP lors d'un ancien traitement oncologique	avec	RMP, grade	Modification du ttt due à la RMP (pause/diminution posologie)	Hyper kératose	Erythème	Desquamation	Localisation
1	NEXAVAR	non		0	non				
2	NEXAVAR	oui	nexavar	2	non	oui	oui	oui	M=P
3	SUTENT			0	non				
4	SUTENT	non		1	non	non	oui	non	M=P
5	SUTENT	oui	avastin-torisel	3	oui	oui	oui	oui	M=P
6	SUTENT			1	non	oui	non	non	P>M
7	SUTENT			1	non	oui	non	non	P>M
8	AVASTIN			0	non				
9	SUTENT	non		2	non	oui	oui	non	P
10	SUTENT	oui	cisplatine	3	oui	oui	oui	oui	M>P
11	SUTENT			1	oui	non	oui	non	P=M
12	SUTENT			2	non	oui	oui	non	P
13	NEXAVAR	non		2	non	oui	oui	non	P
14	AVASTIN			2	oui	oui	oui	oui	M>P
15	SUTENT			1	oui	non	oui	non	M=P
16	NEXAVAR	oui	sutent	1	non	non	oui	non	P>M
17	SUTENT			1	non	non	oui	non	M
18	SUTENT	oui	sutent	1	non	non	oui	oui	P
19	SUTENT	non		2	oui	oui	oui	non	P
20	SUTENT			1	non	oui	oui	non	P
21	SUTENT			1	non	oui	oui	non	M=P
22	SUTENT	non		1	non	non	oui	non	M=P
23	SUTENT	oui	xeloda	0	non				
24	SUTENT	non		0	non				
25	SUTENT			1	non	oui	non	non	M>P
26	SUTENT	non		0	non				
27	AVASTIN	oui	sutent-nexavar	0	non				
28	SUTENT			2	non	oui	non	oui	P
29	SUTENT			2	non	oui	non	non	P
30	SUTENT			0	non				
31	SUTENT			3	oui	oui	non	non	P
32	SUTENT			2	non	oui	oui	non	P
33	AVASTIN			1	non	oui	non	non	M
34	SUTENT	non		1	non	oui	oui	non	M>P
35	SUTENT	non		0	non				
36	SUTENT			0	non				
37	SUTENT			3	oui	oui	oui	oui	P>M
38	SUTENT			0	non				
39	SUTENT			1	non	oui	oui	non	M=P
40	SUTENT	non		3	oui	oui	oui	oui	P>M
41	SUTENT	non		0	non				
42	NEXAVAR	non		0	non				
43	NEXAVAR	non		0	non				
44	SUTENT	non		2	non	oui	oui	oui	P>M
45	SUTENT			1	non	oui	non	non	P
46	SUTENT			0	non				
47	SUTENT			0	non				
48	SUTENT			0	non				
49	AVASTIN			3	oui	non	oui	oui	M=P
50	AVASTIN	non		0	non				
51	NEXAVAR	non		0	non				

P = plantaire, M=palmaire

ANNEXE 3 : Comparaison des populations avec ou sans RMP.

		Pas de réaction main-pied N=19 (37.3%)			Réaction Main - Pied N=32 (62.7%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	p**
Age de début		19	59,9	12,4	32	61,8	10,1	0,5633
Sexe								0,3127
	Masculin	15	78,9		21	65,6		
	Féminin	4	21,1		11	34,4		
Traitement								0,3456
	sorafenib	4	21,1		3	9,4		
	sunitinib	12	63,2		26	81,3		
	bevacizumab	3	15,8		3	9,4		
Cause arrêt								0,5261
	effet secondaire	2	15,4		1	5,3		
	progression tumorale	8	61,5		12	63,2		
	complication cardiovasculaire	3	23,1		4	21,1		
	évolution favorable	.			2	10,5		
Traitement oncologique antérieur								0,157
	non	8	42,1		20	62,5		
	oui	11	57,9		12	37,5		
RMP pendant le ttt antérieur								0,5099
	non	7	63,6		6	50		
	oui	4	36,4		6	50		
Autres réactions cutanées								0,085
	non	7	87,5		6	50		
	oui	1	12,5		6	50		
atcd HTA								0,0879
	non	6	31,6		18	56,3		
	oui	13	68,4		14	43,8		
Traitement antérieur de l'HTA								0,8114
	non	2	15,4		3	18,8		
	oui	11	84,6		13	81,3		

* écart-type
** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

ANNEXE 4 : Comparaison des populations avec ou sans RMP en fonction de l'information et de l'observance des soins

		Pas de réaction N=19 (37.3%)			Réaction N=32 (62.7%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	p**
Information sur la RMP								
	non	4	21		7	21,8		
	oui	9	47,3		19	59,3		
	donnée manquante	6	31,5		6	18,7		
Ordonnance émollient								
	non	2	10,5		3	9,3		
	oui	11	57,8		23	71,8		
	donnée manquante	6	31,5		6	18,7		
Observance émollient								0,028
	au début du TAA	4	21		5	15,6		
	au début des	.			13	40,6		
	aléatoire	2	10,5		3	9,3		
	non	7	36,8		6	18,7		
	donnée manquante	6	31,5		5	15,6		
Cause de non observance								
(18 patients)	n'a pas eu l'information	2	22,2		3	33,3		
	absence de gène	3	33,3		2	22,2		
	manque de temps	0			2	22,2		
	ne sait pas	4	44,4		2	22,2		
Suivi Podologique								0,4394
	non	16	84,2		24	75		
	oui	3	15,8		8	25		
Cause de non suivi podologique								
(40 patients)	n'a pas reçu	5	31,3		4	16,7		
	absence de gène	9	56,3		12	50		
	ne sait pas	1	6,3		5	20,8		
	obstacle financier	1	6,3		2	8,3		
	absence d'efficacité	.			1	4,2		
Suivi semelles								0,8196
	non	14	73,6		21	65,6		
	oui	3	15,7		6	18,7		
	donnée manquante	2	10,5		5	15,6		
Cause de l'absence de port de semelles								
(35 patients)	n'a pas reçu	3	18,8		.			
	absence de gène	8	50		9	50		
	ne sait pas	3	18,8		6	35,7		
	obstacle financier	1	6,3		2	7,1		
	pas d'indication	1	6,3		1	3,6		
	absence d'efficacité	.			1	3,6		
Interêt avis dermatologique								
	favorable	8	42,1		23	71,8		
	ne se prononce pas	4	21		2	6,2		
	défavorable	.			1	3,1		
	donnée manquante	7	3,6		6	1,8		
Recommandations des patients								
	émollient	1	9,1		6	23,1		
	semelles	.			1	3,8		
	podologue	.			2	7,7		
	ces 3 items	.			1	3,8		
	ne sait pas	5	45,5		7	26,9		
	satisfait	3	27,3		5	19,2		
	information	2	18,2		4	15,4		
	donnée manquante	8			6			

Observance émollient=au début du TAA+au début des symptômes
Non observance émollient=aléatoire+non
* écart-type, RMP = réaction main-pied, TAA =traitement anti-angiogénique,

VU

NANCY, le **22 septembre 2010**
Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le **24 septembre 2010**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **30 septembre 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Les thérapies ciblées ont considérablement transformé la thérapeutique en cancérologie ces dernières années. Avec ces nouvelles substances sont apparus des effets secondaires cutanés, parfois invalidants et obligeant à suspendre le traitement anticancéreux. Plusieurs cibles contre l'angiogénèse sont actuellement utilisées : les inhibiteurs du vascular endothelial growth-factor (VEGF) : bevacizumab AVASTIN® (anticorps monoclonal), et les inhibiteurs multikinase bloquant les récepteurs du VEGF : sunitinib SUTENT® et sorafenib NEXAVAR®. Elles induisent de nombreux effets secondaires cutanés, parfois communs, parfois propres à l'une ou l'autre des molécules. L'effet secondaire cutané le plus fréquent est l'érythrodysesthésie acrale nommée dans ce travail réaction main-pied (RMP) car différente des érythrodysesthésies secondaires aux autres traitements oncologiques. Elle peut être extrêmement invalidante pour les patients et conduire à des modifications de posologie voire à l'arrêt du traitement. Après avoir rappelé les mécanismes de l'angiogénèse tumorale, la première partie est destinée à chacune des thérapeutiques sorafenib, sunitinib et bevacizumab, afin de bien connaître leur mécanisme d'action, leur place actuelle dans les pathologies cancéreuses, et leurs principaux effets indésirables cutanés. Les deuxième et troisième parties précisent les caractéristiques cliniques, histologiques, la physiopathologie et enfin les traitements proposés des érythrodysesthésies palmoplantaires et des RMP. Enfin, la quatrième partie est consacrée à une étude observationnelle des RMP et autres toxicités cutanées chez 51 patients recevant un traitement anti-angiogénique entre septembre 2008 et mars 2010, en s'intéressant à l'observance des soins proposés dans la RMP. Cette étude a amené à s'interroger sur les causes de non observance et à proposer une prise en charge multidisciplinaire, où le processus d'éducation thérapeutique pourrait trouver sa place.

TITRE EN ANGLAIS

Cutaneous adverse effects of angiogenesis inhibitors : sorafenib, sunitinib and bevacizumab. Focus on palmar-plantar erythrodysesthesia.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2010

MOTS-CLES : inhibiteurs de l'angiogénèse, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, toxicité cutanée, réaction main-pied

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex