

## La prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique

Marie-Hélène Mailhot

**Objectif :** Décrire les toxicités cutanées liées aux inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique ainsi que les moyens de prévention et de traitement de ces réactions.

Présenter l'ordonnance collective en vigueur au Centre hospitalier de l'Université de Montréal sur la gestion de ces toxicités.

**Sources des données :** Une revue de la littérature médicale a été effectuée à l'aide de la base de données PubMed (2005-2011). Des articles sur le sujet obtenus au moyen de sites spécialisés en oncologie ont également été consultés ainsi que leur liste de références. Les molécules ciblées par la recherche étaient l'erlotinib, le géfitinib, le cétuximab et le panitumumab.

**Sélection des études et extraction des données :** Étant donné le peu de données probantes sur le sujet, les données proviennent en majeure partie d'articles de revues, de publications de consensus d'experts et lorsque cela était possible, d'études comparatives.

**Analyse des données :** Les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique s'imposent dans le traitement de certaines tumeurs malignes solides de stade avancé (cancer du poumon, cancer colorectal, cancer de la tête et du cou). Le principal effet indésirable réside en une toxicité cutanée présente chez presque tous les patients à différents degrés de gravité. Le traitement proposé pour cette réaction inclut entre autres des corticostéroïdes conjointement ou non avec des antibiotiques. Ces agents peuvent être administrés topiquement ou oralement en prévention de la toxicité ou à la suite de son apparition.

**Conclusion :** Les conséquences que peuvent avoir ces effets indésirables sur le patient et son traitement anticancéreux sont très importantes. Le pharmacien, conjointement avec l'équipe traitante, peut contribuer à la prise en charge rapide et efficace des symptômes afin d'assurer une continuité du traitement pour que le patient puisse en retirer un maximum d'avantages.

**Mots clés :** Inhibiteur du facteur de croissance épidermique, effet indésirable, toxicité cutanée, rash

papulo-pustulaire, erlotinib, géfitinib, cétuximab, panitumumab

### Introduction

Les dernières décennies en oncologie ont été marquées par le développement d'agents hautement spécifiques appelés « thérapie ciblée ». Au Canada, depuis 2005, une nouvelle classe d'agents anticancéreux, les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique (iEGFR) enrichissent l'arsenal thérapeutique pour certaines tumeurs malignes solides de stade avancé (cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), cancer colorectal, cancer de la tête et du cou). On compte actuellement quatre iEGFR approuvés par Santé Canada, soit le cétuximab, le panitumumab, l'erlotinib et le géfitinib. Au Québec, le comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a publié en janvier 2012 un document mentionnant l'ajout du géfitinib et de l'erlotinib comme option thérapeutique de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC avec mutation de l'EGFR<sup>1</sup>. De plus, Santé Canada a récemment approuvé l'utilisation de l'erlotinib en traitement de maintien dans les cas de CPNPC, par contre cette utilisation n'a pas été autorisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dans les prochaines années, on doit s'attendre à voir apparaître de nouveaux iEGFR, et pour ceux existant, une diversification de leurs indications. On pourrait les voir apparaître plus tôt dans l'arsenal thérapeutique, et leur utilisation pourrait s'échelonner sur une plus longue période. Ceci met en évidence l'importance de bien comprendre les réactions cutanées pour en diminuer les effets sur les patients.

Malgré les progrès réalisés par la découverte de ces thérapies ciblées, elles nous obligent à faire face à de nouveaux effets indésirables. De par leur pharmacologie très différente, les iEGFR ont très peu de conséquences hématologiques, contrairement à la chimiothérapie conventionnelle. Par contre, les réactions cutanées sont fréquentes, variées et parfois importantes mais de mieux en mieux connues. Elles consistent entre autres en un rash papulo-pustulaire, qui est de loin l'effet indésirable le plus fréquent avec une incidence atteignant 80 % des patients. La xérose, les altérations des cheveux, des ongles et les toxicités oculaires, comme la sécheresse et

Marie-Hélène Mailhot, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne au Pavillon Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Tableau I : Résumé des réactions dermatologiques associées aux iEGFR<sup>3</sup>**

Effets indésirables	Description	Fréquence	Évolution
Rash	Papulo-pustules folliculaires et érythémateuses monomorphes	60 %-90 %	Début : 1-3 semaines Maximum : 3-5 semaines Résolution : dans les 4 semaines après l'arrêt du traitement, peut s'améliorer et s'aggraver avec le temps et même se résoudre spontanément malgré la poursuite du traitement
Altérations unguéales	Douleur périunguéale, érythème, enflure, fissures, granulome pyogène	6 %-12 %	Début : 2-4 mois Résolution : peut persister pendant le traitement et disparaître plusieurs mois après sa cessation
Anomalies aux cheveux, sourcils et cils	Alopécie, cheveux qui frisent, plus minces et cassants; trichomégalie et bouclage des cils et sourcils, hypertrichose du visage	5 %-6 %	Début : variable, après 7-10 semaines et jusqu'à plusieurs mois Résolution : en 4 semaines après l'arrêt du traitement
Xérose	Desquamation de l'épiderme	4 %-35 %	Début : survient généralement après l'apparition du rash

Adapté de : Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*; 2007;12:610-21 avec permission. iEGFR : inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermiques.

les conjonctivites sont moins fréquentes mais atteignent tout de même entre 5 et 35 % des patients<sup>2,3</sup>. Un résumé de ces toxicités est présenté au tableau I. Il est intéressant de mentionner que, dans la majorité des cas, ces toxicités peuvent être contrôlées par des mesures pharmacologiques ou non. Un suivi étroit est fortement recommandé afin de favoriser l'adhésion du patient à son traitement et la réussite de ce dernier. Le traitement de ces toxicités devrait être individualisé de manière à prendre en compte le type de réaction, sa gravité et sa localisation. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour de lignes directrices claires, d'où le manque d'uniformité dans la prise en charge de ces effets indésirables.

Cet article vise donc à apporter une perspective québécoise à cette réalité et à faire le point sur la littérature médicale actuelle. En première partie, les réactions cutanées et leur traitement seront discutés plus profondément. Par contre, les autres effets indésirables liés à cette classe de médicaments, telles les réactions gastro-intestinales (diarrhée, hépatotoxicité), les toxicités pulmonaires, les troubles électrolytiques et les réactions d'hypersensibilité ne seront pas abordés. La deuxième partie de l'article présentera l'expérience d'élaboration d'une ordonnance collective par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce type d'ordonnance représente un bon sommaire des lignes directrices proposées dans la littérature scientifique. La participation du pharmacien à la gestion de ces toxicités lui permet de partager son expertise avec l'équipe traitante afin d'assurer un meilleur suivi des patients.

## Le récepteur du facteur de croissance épidermique et ses inhibiteurs

### Mécanisme d'action

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). On le nomme également récepteur de type 1 de la tyrosine kinase ou ErbB-1 ou HER1. Il fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER), qui comprend aussi les récepteurs suivants : ErbB-2/HER2 (HER2/*neu*), ErbB-3/HER3, ErbB-4/HER4<sup>4</sup>. Le récepteur EGFR est une protéine qui traverse la membrane cellulaire. Il est composé de trois parties, soit un domaine extracellulaire ayant une affinité pour le ligand, un segment transmembranaire et un domaine intracellulaire ayant une activité tyrosine kinase.

Les récepteurs EGFR sont exprimés à la surface des cellules normales et des cellules cancéreuses. En temps normal, l'activation de ces récepteurs par ses ligands génère une cascade de signaux intracellulaires permettant la transmission de messages nécessaires à la prolifération, à la différenciation et à la survie de la cellule<sup>5</sup>. Dans plusieurs tumeurs solides, les récepteurs EGFR deviennent dysfonctionnels à la suite de la surexpression du gène, de sa mutation ou encore d'une surproduction de ses ligands. Ceci entraîne un dérèglement des voies de signalisation, qui cause la prolifération des cellules cancéreuses, l'accroissement de leur mobilité

favorisant l'invasion et l'angiogenèse ainsi que l'inhibition de leur apoptose<sup>4</sup>. La surexpression du récepteur EGFR corrèlerait avec un pronostic plus sombre et un risque de progression plus élevé de la maladie<sup>6,7</sup>. Par exemple, dans le CPNPC, l'amplification et la mutation du récepteur EGFR a été reconnu comme un facteur important dans la pathogénèse et le choix de traitement de la tumeur<sup>3,8</sup>.

La connaissance du rôle des récepteurs EGFR dans la biologie du cancer en fait une cible de prédilection pour le développement d'agents anticancéreux. Les recherches ont évolué principalement vers deux stratégies visant à bloquer l'activation du récepteur EGFR, ce qui a comme résultat d'interrompre la transmission du signal qui dépend de cette voie de signalisation<sup>9</sup>. La première stratégie consiste à empêcher la liaison du ligand à son récepteur lorsqu'un anticorps monoclonal se lie à la portion externe du récepteur. La seconde stratégie implique l'inhibition du site enzymatique de la tyrosine kinase par un inhibiteur intracellulaire<sup>10</sup>.

### **Classes d'iEGFR**

Les molécules ciblant les récepteurs EGFR ont été développées dans les années 1980. Il existe deux classes d'inhibiteurs du récepteur EGFR, soit les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. L'erlotinib et le géfitinib sont des agents oraux ciblant la portion interne du récepteur EGFR. Ils produisent une inhibition réversible de la tyrosine kinase<sup>11</sup>. Sur le marché canadien, ils sont indiqués en monothérapie pour les patients atteints du CPNPC localement avancé ou métastatique<sup>12,13</sup>. Les anticorps monoclonaux, tels le cétuximab et le panitumumab sont administrés de façon injectable et ciblent la portion externe du récepteur transmembranaire. Ils sont indiqués pour les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur EGFR et comportant le gène KRAS non muté après l'échec d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan<sup>14,15</sup>. Le cétuximab est aussi indiqué en association avec la radiothérapie pour le traitement initial de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou local ou régional avancé<sup>14</sup>. Le lapatinib (Tykerb<sup>MD</sup>), quant à lui, cible les récepteurs EGFR et HER2/*neu* impliqués dans la pathogénèse du cancer du sein. Son profil d'innocuité diffère des inhibiteurs exclusifs du récepteur EGFR, par contre, la toxicité cutanée, bien qu'elle soit moins fréquente, pourrait se gérer de la même façon qu'avec les iEGFR<sup>16</sup>. Le sorafenib et le sunitinib sont des inhibiteurs de multiples kinases, qui ciblent d'autres récepteurs que ceux impliquant les iEGFR. Ces agents présentent aussi des toxicités cutanées, mais d'étiologie différente de celle rencontrée avec les iEGFR, et leur gestion ne se compare pas aux recommandations s'appliquant aux iEGFR<sup>17</sup>.

## **Les toxicités cutanées**

### **Chronologie des événements**

La chronologie des événements est caractérisée par le développement de plusieurs phases successives présentant toutefois des manifestations cliniques distinctes. En ce qui concerne le rash cutané, la séquence des événements survient de façon similaire d'un patient à l'autre, peu importe le type d'iEGFR<sup>18</sup>. Les quatre phases du rash cutané médié par les iEGFR sont les perturbations sensorielles (érythème et œdème), le rash papulo-pustulaire suivi de l'étape de croûtage et finalement les télangiectasies<sup>18</sup>. Avant même l'apparition du rash papulo-pustulaire, le patient rapportera souvent une sensation d'œdème et de chaleur au centre du visage puis aux endroits qui seront par la suite atteints du rash. Ces symptômes démontrent l'inhibition précoce des récepteurs EGFR après quelques jours de traitement seulement. La phase suivante correspond à l'apparition de rash papulo-pustulaire, qui peut perdurer plusieurs semaines. L'assèchement du contenu des papules et des pustules formera l'étape du croûtage. Les télangiectasies et l'hyperpigmentation sont des effets post-inflammatoires et apparaissant quelquefois à la suite de la résolution de rash. Elles peuvent persister plusieurs semaines mais ne laissent pas de cicatrice à long terme.

Concernant les autres toxicités cutanées excluant le rash, elles ne suivent pas toujours un ordre prédéterminé. Ces manifestations peuvent survenir indépendamment les unes des autres.

Excepté la xérose, qui peut se manifester quatre à six semaines après le début du traitement aux iEGFR, on parle habituellement d'effets indésirables à long terme<sup>19</sup>. En effet, les altérations unguéales, capillaires et oculaires surviennent en général après plusieurs mois de traitement avec un iEGFR<sup>3</sup>. La gravité de ces réactions peut fluctuer en cours de traitement et elles disparaissent lentement à l'arrêt de l'iEGFR.

### **Description des toxicités cutanées**

La toxicité cutanée associée à l'administration d'un iEGFR se présente principalement sous forme de papulo-pustules folliculaires et érythémateuses monomorphes, prédominantes aux zones acnéiques usuelles (visage, tronc, dos, torse, cuir chevelu). Il est plus rare qu'elle s'étende aux membres inférieurs, supérieurs et aux fesses, mais elle épargne généralement la paume des mains et la plante des pieds. Dans la littérature scientifique, le terme « rash acnéiforme » est souvent employé pour décrire cette réaction cutanée. Toutefois, elle ne présente aucune étiologie commune avec l'acné vulgaire. Cette éruption ne manifeste habituellement pas de comédons ni d'éléments nodulaires ou kystiques, et les lésions sont considérées comme stériles<sup>20</sup>. L'éruption

cutanée est similaire chez les patients traités avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ou des anticorps monoclonaux. Par contre, elle tend à être plus importante et plus étendue chez ceux recevant les anticorps. On parle d'une incidence d'environ 80-90 % avec les anticorps monoclonaux comparativement à 75 % pour les inhibiteurs de la tyrosine kinase (Tableau II)<sup>21</sup>. Cette toxicité cutanée apparaît habituellement dans les 7 à 14 jours qui suivent l'instauration du traitement et atteint une intensité maximale après 3 à 5 semaines de thérapie<sup>3</sup>. L'apparition du rash a toutefois été rapportée après 2 jours de traitement déjà, et parfois un peu plus tard, après plus de 6 semaines de thérapie<sup>21</sup>. Une aggravation temporaire du rash peut être observée après chaque perfusion intraveineuse d'un anticorps monoclonal<sup>22</sup>.

L'incidence de la xérose peut aller jusqu'à 35 % et affecter une grande surface corporelle. Elle se manifeste par une peau en écaille, souvent prurigineuse et ressemblant à la dermatite atopique. Les personnes âgées et celles ayant des antécédents d'eczéma ou de dermatite seraient exposées à un risque de xérose plus élevé<sup>23</sup>. On rapporte plus rarement des cas de sécheresse de certaines muqueuses, par exemple celles du nez, pouvant causer de l'épistaxis, ou vaginales<sup>24</sup>. Des fissures au bout des doigts, des orteils ou aux talons peuvent survenir, causant aux patients de grandes douleurs et des problèmes de mobilité. Environ 12 % des patients présentent des altérations unguéales ou capillaires<sup>3</sup>. L'alopécie est souvent partielle, sous forme de plaques, ou diffuse mais réversible. Elle peut être accompagnée d'érythème du cuir chevelu et de lésions croûtées, signe d'inflammation chronique<sup>25</sup>. Un changement dans la texture du cheveu (cheveu qui frise, plus mince et cassant) est aussi rapporté dans la littérature médicale. En ce qui concerne la pilosité, les hommes pourraient observer une diminution des poils de la barbe, ce qui entraîne une diminution de la fréquence de rasage, tandis que les femmes pourraient voir leur pilosité faciale s'intensifier<sup>2</sup>. La présence des récepteurs EGFR à la cornée, à la conjonctive et aux follicules des cils est responsable d'une panoplie de problèmes oculaires associés à cette classe de médicaments. Par exemple, un allongement des cils (trichomégalie) pourrait devenir problématique dans la mesure où ils entrent en contact avec la cornée pour causer des kératites érosives, des ulcères de la cornée allant même jusqu'à la perforation dans les cas les plus graves<sup>26</sup>. Les conjonctivites décrites à la suite de l'utilisation des iEGFR sont plutôt de nature inflammatoire. Les autres symptômes oculaires que peuvent expérimenter les patients sont une sécheresse oculaire, des blépharites, de l'irritation, des rougeurs et la formation de croûtes autour des yeux<sup>27</sup>. Les ongles, quant à eux, peuvent présenter plusieurs types de toxicité. Entre autres, une croissance plus lente de l'ongle et une fragilité les rendant plus cassants ou friables<sup>28</sup>. De son côté, la paronychie se définit par une inflammation périunguéale avec œdème,

rougeur et douleur parfois interprétée à tort comme un ongle incarné. Elle peut affecter tous les doigts ou orteils mais, dans la plupart des cas, ce sont les gros orteils ou les pouces qui en sont affectés<sup>29</sup>. Des granulomes pyogéniques, petites saillies rouges, purulentes et sanguinolentes sont parfois observés et résulteraient d'une surcroissance de vaisseaux sanguins<sup>23</sup>.

**Tableau II : Incidence du rash selon type iEGFR<sup>3,21</sup>**

iEGFR	Incidence du rash	
	Tous les grades (%)	Grade 3/4 (%)
Cétuximab	90	10
Panitumumab	57	7
Erlotinib	76	9
Géfitinib	47	2

### Physiopathologie

Le récepteur EGFR est exprimé de façon physiologique dans plusieurs types de cellules, en particulier celles de la peau, des annexes cutanés (follicules pileux, glandes sébacées), des muqueuses et du tube digestif. Les cellules hématopoïétiques en sont exemptes, ce qui implique un faible risque de neutropénie, thrombocytopénie ou d'anémie habituellement attendues avec la chimiothérapie conventionnelle<sup>17</sup>. Le mécanisme exact responsable de la toxicité cutanée n'est pas totalement élucidé<sup>23</sup>. La fonction du récepteur EGFR de la couche basale de l'épiderme est primordiale dans le développement et l'intégrité de la peau. L'inhibition de la voie de signalisation par les iEGFR, touchant les kératinocytes, altérerait leur croissance, leur différenciation et leur migration. Ceci stimulerait l'inflammation responsable des manifestations cutanées observées<sup>3</sup>. Une biopsie effectuée au jour 8 a démontré l'infiltration de cellules inflammatoires dans le derme et le follicule pileux et une rupture de l'alignement normal des kératinocytes de l'épiderme<sup>27</sup>. L'amincissement de la peau provoquerait par la suite une diminution de sa fonction de barrière, d'où les risques de surinfection et une sensibilisation aux rayons UV. La xérose résulte d'une perte d'adhésion cellulaire de l'épiderme mais aussi d'un dysfonctionnement des glandes sébacées menant tous deux à une diminution du pouvoir de rétention hydrique de la peau.

### Diagnostic

#### Gradation du rash

Les toxicités cutanées liées à cette classe de médicaments entraînent une nouvelle catégorie d'effets indésirables, qui n'avaient jamais été observés auparavant avec d'autres traitements anticancéreux. À ce jour, il n'existe pas de système de gradation officiel permettant de

caractériser le rash secondaire aux iEGFR. Les grilles de gradation généralement utilisées en oncologie ne représentent pas adéquatement la spécificité de cette réaction et sont sujettes à interprétation selon le médecin traitant. Dans sa quatrième version de la grille des critères communs de toxicité, l'Institut National du Cancer (NCI) qualifie le rash lié aux iEGFR en fonction du pourcentage de la surface corporelle atteinte et de la nécessité du traitement de la réaction<sup>30</sup>. Par contre, en ce qui concerne le rash lié aux iEGFR, la gravité du rash n'est pas nécessairement proportionnelle à la surface atteinte. L'évaluation de la gravité du rash devrait inclure l'intensité inflammatoire, l'extension des lésions et les conséquences sur la qualité de vie. Elle devrait être facilement utilisable par les différents professionnels de la santé et proposer diverses interventions selon le stade des réactions<sup>19</sup>. L'utilisation d'une échelle de gravité visuelle serait un bon moyen de pallier le manque d'objectivité des systèmes de gradation existants. En février 2010, un groupe de 20 spécialistes du Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ont proposé une nouvelle échelle de gradation pour les différentes toxicités cutanées liées aux iEGFR<sup>31</sup>. Cette grille serait plus sensible et spécifique. Elle intègre aussi les composantes physiques et psychologiques affectant les patients. Ces spécialistes cherchent à produire un outil standardisé et reproductible pouvant être utilisé dans les prochaines études cliniques et incorporé à la future version 5 du NCI. Dans leur grille, les grades sont différenciés selon le nombre de papulo-pustules ou le nombre de régions de moins de 1 cm atteintes par de l'œdème ou de l'érythème. Ils tiennent aussi compte des symptômes associés, tels le prurit, la douleur, les répercussions sur la qualité de vie et l'état émotionnel.

Dans la plupart des cas, la gravité de la réaction cutanée est légère à modérée, mais une réaction importante est toujours possible. La littérature médicale rapporte que les rash de grades 1 et 2 représentent 60 % des cas, et les grades 3 et 4 représentent 5 à 20 % des cas. Le rash disparaît généralement dans les quatre semaines après l'arrêt du traitement sans laisser de cicatrices à long terme<sup>3</sup>. La disparition spontanée du rash malgré la poursuite du traitement aux doses standard a déjà été décrite dans la littérature scientifique<sup>32</sup>. Par contre, une réduction de dose de l'agent causal pourra aider à mieux contrôler cet effet indésirable surtout si ce dernier est important (grades 3 et 4).

#### *Facteurs pouvant influencer l'incidence et la gravité du rash*

L'incidence et la gravité du rash sont directement liées à la dose, tel que le démontrent des études d'escalade des doses, mais elles peuvent aussi varier d'un patient à l'autre<sup>32,33</sup>. Cette différence pourrait être liée à une hétérogénéité pharmacogénétique et pharmacodynamique. En effet, certains facteurs modifiant la pharmacocinétique

de l'erlotinib, comme le polymorphisme génétique de certains cytochromes et transporteurs, pourraient influencer la gravité du rash<sup>34</sup>. De plus, les inhibiteurs des tyrosines kinases sont sources de risque d'interactions médicamenteuses pouvant faire varier leur concentration sérique et la gravité des leurs effets indésirables. Le moment de la prise de l'erlotinib a une grande influence sur sa concentration plasmatique. Chez des sujets sains, la prise concomitante de nourriture a doublé l'aire sous la courbe comparativement à la prise à jeun. Étant donné que l'erlotinib est déjà utilisé à la dose maximale tolérée, il est recommandé de le prendre au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture afin d'en limiter le risque de toxicité<sup>35</sup>. Le statut de fumeur est aussi à prendre en considération dans le cas de l'erlotinib, car l'induction du CYP1A2 réduit son aire sous la courbe de 50 à 60 %<sup>12</sup>. Par conséquent, l'incidence du rash diminue tout comme l'efficacité thérapeutique de la molécule. Il a été conseillé de doubler les doses pour ces patients afin de maintenir la réponse au traitement anticancéreux, par contre, cette pratique est rarement observée en clinique<sup>36</sup>. Donc, plusieurs facteurs connus ou inconnus peuvent faire varier à la hausse ou à la baisse la concentration plasmatique des inhibiteurs des tyrosines kinases et, par le fait même, l'incidence des toxicités cutanées.

Jusqu'à ce jour, aucun facteur prédictif du rash (autre que l'administration de l'iEGFR) n'est connu. Des antécédents d'acné juvénile ne sont pas un facteur prédictif d'une réaction cutanée liée aux iEGFR<sup>19</sup>. Les personnes à la peau claire auraient plus tendance à développer une éruption comparativement à une personne de peau noire<sup>37</sup>. Ceci mettrait en évidence le rôle des rayons UV comme facteur aggravant la réaction cutanée, tout comme le fait que cette réaction se présente plus fréquemment dans les endroits les plus exposés au soleil (visage, région du décolleté, cuir chevelu). Les iEGFR sont d'ailleurs utilisés comme radiosensibilisants dans certaines indications (cétuximab pour les cancers de la tête et du cou)<sup>38</sup>.

#### **Traitement des toxicités cutanées**

De nombreux consensus d'experts sur le traitement de la réaction cutanée liée aux iEGFR ont été publiés. Par contre, aucune ligne directrice ou recommandation de soins fondées sur des données probantes ne sont actuellement disponibles. La raison en est que les données provenant de la littérature scientifique viennent en majeure partie de très petites études sans répartition aléatoire ou de rapports de cas. La pratique actuelle se base davantage sur l'expérience clinique du professionnel. Un point fait cependant consensus : le traitement du rash devrait toujours débuter par la prévention, c'est-à-dire commencer par l'application de mesures non pharmacologiques dès la première journée du traitement à un iEGFR. L'éducation des patients sur ces toxicités cutanées, la modifi-

cation de certains aspects dans leur mode de vie et l'intégration de mesures non pharmacologiques constituent donc des mesures de prévention cruciales.

### **Mesures non pharmacologiques**

La base d'une prévention efficace pour atténuer le rash papulo-pustulaire consiste à maintenir une hydratation adéquate de la peau. En premier lieu, une bonne hydratation orale est fortement recommandée. Deuxièmement, l'application d'une crème hydratante devrait se faire au minimum deux fois par jour<sup>3</sup>. L'utilisation de savons et de crèmes émoullientes sans alcool, sans parfum ni irritant, est recommandée. Il est préférable d'appliquer la crème hydratante à la sortie du bain ou d'une douche rapide à l'eau tiède. Dans une petite étude réalisée auprès de 10 patients, l'utilisation d'une lotion à base d'avoine colloïdale appliquée trois fois par jour a permis d'obtenir un taux de réponse de 100 % 10 jours après l'apparition d'éruptions cutanées induites par différents iEGFR<sup>39</sup>. L'effet de l'avoine colloïdale observée *in vitro* démontrerait des propriétés anti-inflammatoires agissant sur la cascade de l'acide arachidonique. Les crèmes sont plus efficaces que les lotions, mais l'important est d'hydrater les régions qui risquent de développer le rash ainsi que les mains et les pieds pour prévenir les paronychies. L'emploi d'onguent comme hydratant corporel dans les régions poilues n'est pas recommandé, car l'obstruction des follicules peut causer des folliculites<sup>21</sup>. L'exposition au soleil est reconnue comme facteur aggravant la réaction cutanée. Le recours à une crème solaire avec un FPS minimal de 30 est nécessaire, de préférence avec une barrière physique constituée d'oxyde de zinc ou de dioxyde de titane. La protection contre les rayons UV est une bonne méthode pour réduire le rash papulo-pustulaire mais aussi les télangiectasies et l'hyperpigmentation<sup>21</sup>. L'application de maquillage n'est pas interdite, mais des produits pour peau sensible, sans huile sont recommandés à ceux qui veulent cacher les éruptions.

### **Traitement médicamenteux**

#### *Traitement du rash*

Il n'existe aucun produit approuvé spécifiquement pour traiter le rash secondaire aux iEGFR. Les produits médicamenteux employés dans le traitement de cet effet indésirable sont assez limités, on parle de corticostéroïdes ou d'antibiotiques, les deux pouvant être administrés topiquement ou oralement. Leur emploi est relativement simple, puisque ce sont les mêmes produits utilisés pour les différents grades de la réaction. Selon certaines références, un rash de grade 1 pourrait ne pas être traité<sup>40</sup>. Par contre, la plupart des auteurs proposent l'utilisation d'un antibiotique et d'un corticostéroïde topique dès l'apparition de la réaction<sup>41</sup>. Pour les toxicités cutanées modérées à graves (grades 2 et 3), l'emploi d'analogues synthétiques des tétracyclines,

telles la minocycline et la doxycycline, est suggéré. À partir du grade 3, il est généralement recommandé d'interrompre le traitement à l'iEGFR jusqu'à l'amélioration du rash<sup>19</sup>. En général le traitement peut être repris, parfois à doses réduites après l'amélioration du rash qui aura atteint un grade 1 ou 2. Les monographies des agents en cause peuvent orienter le clinicien dans l'ajustement des doses à la suite d'un rash. Un rash de grade 4 nécessite l'arrêt définitif du traitement. On recommande alors une consultation en dermatologie ou en soins de plaies. L'hospitalisation du patient est parfois nécessaire. La poursuite de l'utilisation de tous les produits de traitement du rash devrait s'étendre sur les sept jours qui suivent la fin du traitement de l'iEGFR<sup>3</sup>.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, le recours à un antibiotique topique devrait s'imposer dès l'apparition du rash. La clindamycine topique démontre une efficacité sur les pustules inflammatoires par son effet asséchant<sup>19</sup>. Cependant, cette propriété asséchante pourrait aggraver la xérose faisant souvent partie des symptômes de cette toxicité cutanée. Son utilisation en début de traitement avec un iEGFR serait moins problématique étant donné que la xérose apparaît souvent après plusieurs semaines. Il existe une formulation de clindamycine topique sans alcool avec un FPS, qui constitue une option intéressante mais qui n'est pas remboursée par la Régie de l'assurance médicament du Québec (RAMQ). Pour les patients déjà affectés par la xérose, le métronidazole en crème ou en lotion semble être une solution envisageable et aussi moins coûteuse que la clindamycine topique. L'efficacité du métronidazole rapporté par certains auteurs proviendrait du fait que l'éruption secondaire aux iEGFR présente plusieurs points communs avec la rosacée, dont les papules et pustules inflammatoires accompagnées d'érythème<sup>42</sup>.

Les tétracyclines systémiques sont utilisées pour leur pouvoir anti-inflammatoire et non comme antibactériens<sup>19</sup>. Le recours à la minocycline est plus fréquent, car elle serait moins photosensibilisante et comporte un risque moindre d'interaction médicamenteuse que la doxycycline<sup>3,27</sup>. Par contre, la doxycycline doit être privilégiée pour les patients souffrant d'atteinte rénale. La dose recommandée de minocycline (et de doxycycline) est de 100 mg deux fois par jour. Par contre, une tolérance gastro-intestinale difficile associée à des symptômes, comme la nausée, la diarrhée et des étourdissements, pourraient compromettre la fidélité à cette thérapie. L'administration quotidienne de la minocycline pourrait alors être une solution et semble être efficace selon l'expérience de certains professionnels de la santé. Malgré la poursuite de l'administration d'un iEGFR, on pourra observer une amélioration des lésions sous antibiothérapie à l'aide des analogues de la tétracycline. Cette amélioration apparaît en moyenne deux semaines après le début de l'antibiothérapie<sup>22</sup>. Un arrêt prématuré des antibiotiques peut conduire à une

récidive de l'éruption. Les antibiotiques oraux peuvent être retirés une fois que l'état des patients s'est nettement amélioré. Pour les autres patients, les traitements doivent être poursuivis durant toute la durée du traitement à l'iEGFR<sup>24</sup>.

Les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés tôt dans le traitement du rash. Leur pouvoir anti-inflammatoire contribuerait au contrôle de l'érythème et de l'inflammation. S'ils sont utilisés pendant de longues périodes, on devrait alors privilégier des corticostéroïdes de faible puissance, surtout lors d'applications au visage. Le seul effet indésirable d'une corticothérapie locale prolongée est l'apparition possible de téléangiectasies aux joues, qui sont réversibles. On n'a pas signalé d'effet indésirable systémique<sup>43</sup>. Certaines références proposent de faire des pauses lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques à long terme, par exemple deux semaines de traitement suivies d'une semaine de repos afin de réduire les risques de toxicité ou de surinfection connus en présence des corticostéroïdes topiques<sup>3</sup>. Les corticostéroïdes oraux pourraient être une option de dernière ligne pour les rash importants seulement (grade 3 ou 4) et sous surveillance médicale<sup>27</sup>.

Certains médicaments utilisés couramment dans le traitement de l'acné sont à proscrire. Par exemple, le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes peuvent aggraver le rash compte tenu de leurs propriétés asséchantes et irritantes<sup>44</sup>. Il existe quelques rapports anecdotiques d'utilisation efficace de l'isotrétinoïne orale pour traiter un rash secondaire au cétuximab<sup>45,46</sup>. Elle n'est cependant pas recommandée par plusieurs spécialistes en raison de ses toxicités communes avec les iEGFR, dont la xérose extrême, la photosensibilité et la paronychie<sup>27</sup>. Des agents immunomodulateurs, tels que le tacrolimus et le pimécrolimus topiques, font partie de certains algorithmes de traitement publiés mais sont présentement peu utilisés au Québec. La raison qui pousse à l'utilisation de ces agents est leur plus faible risque de toxicité contrairement aux corticostéroïdes topiques. Par contre, leur efficacité n'est pas encore bien établie et leur coût, ajouté à leurs effets indésirables en début de traitement, les placent en dernière ligne<sup>3</sup>.

#### *Traitement des autres toxicités cutanées*

Le tableau III résume bien les différentes interventions que l'on peut proposer aux patients, tant du point de vue pharmacologique que non pharmacologique. Le prurit peut survenir avec ou sans rash papulo-pustulaire ou être secondaire à la xérose. Les anti-histaminiques, comme le diphenhydramine ou l'hydroxyzine, peuvent soulager les patients sans traiter la cause sous-jacente. Il ne faut pas oublier que certains patients pourraient aussi nécessiter des médicaments contre la douleur. La plupart des mesures non pharmacologiques énumérées plus

haut concernant le rash papulo-pustulaire s'appliquent aussi aux autres toxicités cutanées. Par exemple, l'application de crème hydratante aux mains et aux pieds peut aider à prévenir les troubles des ongles. L'application d'onguent de gelée de pétrole sur le pourtour des ongles peut être recommandée étant donné la puissance hydratante supérieure de ce produit et l'absence de follicule dans cette région<sup>47</sup>. Du même coup, les patients souffrant de fissures vont en bénéficier si aucun signe d'infection n'est présent. Il faut instruire le patient sur le port de chaussures confortables et une bonne hygiène des ongles afin d'éviter les paronychies et le risque d'infection. On peut recommander aux patients de porter des gants lorsqu'ils lavent la vaisselle ou manipulent des produits chimiques<sup>47</sup>. L'utilisation de crèmes ou d'onguents à base de corticostéroïdes et d'antibiotiques pourrait être nécessaire dans certains cas tout comme les bains antiseptiques<sup>29</sup>. Les tétracyclines prescrites en traitement du rash vont aussi aider à traiter les problèmes unguéaux et oculaires. La trichomégalie demande l'expertise d'un professionnel afin d'éviter les ulcères cornéens. Il faut référer le patient à un ophtalmologiste s'il y a présence de douleur ou de perte de vision<sup>48</sup>. Par contre, les conjonctivites inflammatoires sans complication peuvent facilement se traiter à l'aide de corticostéroïdes topiques. Dans les cas de sécheresse oculaire ou de rougeur des yeux, l'emploi de lubrifiant oculaire constitue un bon point de départ<sup>27</sup>. Il est difficile de traiter l'alopecie secondaire aux iEGFR et aucun moyen ne peut prévenir la perte de cheveux, on peut toutefois proposer l'emploi de shampooing antipelliculaire. Par contre, en présence d'érythème du cuir chevelu ou d'apparition de squames, le recours aux corticostéroïdes en lotion capillaire ou en mousse peut être tenté, étant donné l'étiologie inflammatoire du processus<sup>28</sup>. Dans tous les cas de toxicité liée aux iEGFR, une réaction grave ou intolérable pour le patient demande une pause thérapeutique du traitement afin de permettre l'amélioration des symptômes.

## **Discussion**

Il est évident que la toxicité cutanée associée à l'administration d'un iEGFR ne menace pas la vie du patient et aucun décès n'a été rapporté à ce jour<sup>49</sup>. D'un autre côté, il est clair que cet effet indésirable s'accompagne de conséquences débilantes, tant sur le plan physique (démangeaison, douleur, inconfort, surinfection) que psychologique (anxiété, isolement social, perte d'estime de soi). Le visage étant l'endroit le plus fréquemment affecté par le rash, les conséquences sur le patient peuvent être plus importantes que la gradation du rash sur une échelle. Même un léger rash peut amener un patient à vouloir cesser son traitement, d'où l'importance de ne pas négliger ou sous-estimer les effets du rash surtout dans un contexte palliatif, où la qualité de vie du patient est à privilégier. Les résultats d'un sondage effectué auprès de patients sous iEGFR démontrent une corrélation entre le grade du rash et les répercussions sur la qualité

**Tableau III : Interventions possibles pour les autres toxicités dermatologiques associées aux iEGFR<sup>3,27</sup>**

Effets indésirables	Caractéristiques	Mesures non pharmacologiques	Mesures pharmacologiques
<b>Rash papulo-pustulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• papulo-pustules folliculaires et érythémateuses monomorphes</li> <li>• prédominant aux zones acnéiques usuelles (visage, tronc, dos, torse, cuir chevelu)</li> <li>• gravité légère à modérée mais peut être plus intense avec les anticorps monoclonaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• produits pour la peau sans parfum ni alcool</li> <li>• savon doux (Cetaphil<sup>MD</sup>, Dove<sup>MD</sup>, Aveeno<sup>MD</sup>, Spectro Jel<sup>MD</sup>, Neutrogena<sup>MD</sup>)</li> <li>• crème hydratante sur tout le corps BID (Aveeno<sup>MD</sup> crème, Eucerin<sup>MD</sup> crème, Vaseline<sup>MD</sup> lotion formule soins intensifs, Neutrogena<sup>MD</sup> Norwegian Formula)</li> <li>• pour cacher les éruptions (Dermablend<sup>MD</sup>, Cover Fx<sup>MD</sup>) et privilégier l'emploi de démaquillants doux (Dove<sup>MD</sup>, Neutrogena<sup>MD</sup>)</li> <li>• éviter l'exposition au soleil et utiliser une crème solaire avec un FPS de 30, de préférence une barrière physique</li> </ul>	<p><b>Grade 1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clindamycine 1 % topique ou métronidazole crème ou lotion BID avec</li> <li>• hydrocortisone 1 % BID</li> </ul> <p><b>Grade 2 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idem au grade 1 avec possibilité d'ajout</li> <li>• bétaméthasone valérate 0,1 % aux régions autres que le visage 2 fois par jour et en lotion capillaire au besoin</li> <li>• minocycline ou doxycycline 100 mg PO DIE-BID</li> </ul> <p><b>Grade 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idem au grade 2 avec possibilité d'ajout</li> <li>• analgésique au besoin</li> <li>• corticostéroïdes oraux au besoin</li> <li>• antibiotiques oraux antistaph. si surinfection suspectée</li> <li>• cesser l'iEGFR selon monographie</li> </ul>
<b>Prurit et xérose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• souvent associés au rash ou peuvent apparaître après la survenue du rash</li> <li>• conséquence d'une diminution du pouvoir de rétention hydrique de la peau</li> <li>• peuvent être localisés et légers ou généralisés et intenses, et affecter la qualité de vie du patient</li> <li>• fissures aux doigts, orteils ou talons</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• savon doux</li> <li>• crème hydratante sur tout le corps BID</li> <li>• dans les régions avec desquamation importante, exfoliants contenant de l'urée ou du lactate d'ammonium (Uremol, Lac-Hydrin)</li> <li>• compresses humides</li> <li>• bain et douche à l'eau tiède avec ajout d'avoine colloïdale (Aveeno poudre pour le bain) ou d'huile pour le bain (Alpha Keri<sup>MD</sup> ou Aveeno<sup>MD</sup>)</li> <li>• Band Aid liquide pour fissures</li> </ul>	<p><b>Antihistaminiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diphenhydramine 25 mg 1 à 2 co PO q4-6 h au besoin</li> <li>• hydroxyzine 25 mg 1 à 2 capsule(s) PO q6 h au besoin</li> </ul> <p><b>Si composante eczématisée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• corticostéroïdes de faible puissance (hydrocortisone, bétaméthasone valérate), parfois puissance plus élevée requise pendant une courte période</li> </ul> <p><b>Si composante infectieuse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotique topique (Polysporin<sup>MD</sup>, Bactroban<sup>MD</sup>, Fucidin<sup>MD</sup>)</li> </ul> <p><b>Si fissures importantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• propylène glycol 50 % dans l'eau 30 minutes sous occlusion DIE, onguent acide salicylique 10 % DIE, pansements hydrocolloïdes</li> </ul>
<b>Altérations unguéales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• altérations péri-unguéales douloureuses</li> <li>• croissance ralentie, friabilité des ongles</li> <li>• inflammation et rougeurs au repli cutané de l'ongle des orteils ou des doigts, fissuration</li> <li>• granulomes friables et pyogènes</li> <li>• mécanisme inconnu, pourrait être liées à la sécheresse cutanée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• éviter pression et friction des ongles</li> <li>• porter des chaussures confortables avec produits coussinés</li> <li>• garder les ongles courts et propres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bains (20 minutes BID)</li> <li>• vinaigre (1:10)</li> <li>• solution Dakin (Parisienne: 5 mL/750 mL eau., Javex: 5 mL/1250 mL eau)</li> <li>• solution de Buro-Sol</li> <li>• corticostéroïdes topiques (onguent de triamcinolone 0,1 %)</li> <li>• L'administration de minocycline ou doxycycline pour le rash devrait diminuer cette toxicité (ex. doxycycline ou minocycline 100 mg BID x 6 semaines)</li> </ul> <p><i>S'il y a surinfection :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotiques topiques (bactroban<sup>MD</sup> crème, acide fusidique, triacomb)</li> </ul> <p><i>S'il y a granulome pyogénique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nitrate d'argent hebdomadaire</li> </ul>

DIE : une fois par jour; BID : deux fois par jour; PO : par voie orale



**Tableau III : Interventions possibles pour les autres toxicités dermatologiques associées aux iEGFR<sup>3,27</sup> (suite)**

<b>Télangiectasies et hyperpigmentation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apparaissent au visage, au thorax, au dos et aux membres à la suite du développement du rash</li> <li>• un traitement adéquat du rash préviendra cet effet</li> <li>• disparaissent graduellement en quelques mois, mais peuvent laisser une hyperpigmentation post-inflammatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maquillage (Dermablend<sup>MD</sup>, Cover FX<sup>MD</sup>)</li> <li>• éviter exposition au soleil et utiliser une crème solaire avec un FPS de 30, de préférence une barrière physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thérapie au laser</li> <li>• hydroquinone topique</li> </ul>
<b>Anomalies aux cheveux, sourcils et cils et yeux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trichomégalie (cils qui s'allongent et se recourbent), kératites érosives</li> <li>• conjonctivite (de nature inflammatoire plutôt qu'infectieuse)</li> <li>• blépharites, irritation, rougeur oculaire, sécheresse oculaire, croûtes</li> <li>• cheveux qui poussent plus lentement, plus minces et frisés</li> <li>• alopecie partielle ou inflammatoire (érythème et croûtes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la trichomégalie peut porter atteinte aux yeux, la consultation d'un ophtalmologue est parfois nécessaire</li> <li>• larmes artificielles 4 à 6 fois par jour</li> <li>• onguent (Lacrilube) au coucher</li> <li>• compresses tièdes sur les yeux</li> <li>• shampoing antipelliculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotiques topiques en cas de conjonctivite</li> <li>• corticostéroïdes en gouttes en cas d'inflammation</li> <li>• corticostéroïdes en lotion capillaire ou en mousse en cas de signes d'alopecie inflammatoire</li> </ul>

*DIE : une fois par jour; BID : deux fois par jour; FPS : facteur de protection solaire; iEGFR : inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique; PRN : au besoin*

de vie. C'était le domaine émotionnel qui était le plus affecté par le rash chez ces patients, contrairement au domaine physique (symptomatique) ou fonctionnel (limitation à effectuer les activités de la vie quotidienne). Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les brûlures, la douleur, l'irritation, la sécheresse et le prurit, tandis que les troubles du sommeil et les symptômes dépressifs avaient des conséquences importantes pour ces patients sur le plan de la capacité fonctionnelle<sup>50,51</sup>.

Dans plusieurs situations, la présence du rash peut compromettre l'efficacité du traitement, par exemple lorsqu'une réduction de dose ou une interruption définitive du traitement à l'iEGFR est nécessaire. Selon un sondage réalisé auprès de médecins oncologues aux États-Unis, 32 % d'entre eux ont rapporté avoir déjà cessé l'administration d'un iEGFR, et 76 % ont déjà interrompu temporairement le traitement à cause d'une toxicité cutanée<sup>52</sup>. Afin d'éviter cette situation, une prise en charge rapide et concertée est nécessaire et peut être facilitée par la communication entre les différents professionnels de la santé et l'information fournie au patient<sup>53</sup>. Le but consiste aussi à éviter les visites additionnelles chez le médecin ou chez d'autres professionnels et des frais supplémentaires pour le patient<sup>54</sup>. En effet, en plus d'assumer le coût d'une partie de leur traitement anticancéreux, la plupart des patients devront déboursier pour se procurer les crèmes et autres produits employés dans le traitement des réactions cutanées, ce qui peut constituer un fardeau financier non négligeable. Le pharmacien peut d'ailleurs faire une différence à ce

sujet, en suggérant au médecin des traitements qui seront couverts par l'assurance du patient et proposer au patient des produits en vente libre efficaces et à coût modéré.

Paradoxalement, cette toxicité pourrait être considérée comme étant un marqueur d'efficacité du traitement anticancéreux<sup>55</sup>. En effet, certaines études démontrent que l'intensité du rash, liée à l'expression génétique de l'EGFR dans l'épiderme, est en corrélation avec la réponse tumorale, qui dépend, pour sa part, de l'expression génétique de l'EGFR dans la tumeur<sup>56</sup>. Dans des analyses de sous-groupes de l'étude BR.21, l'intensité du rash des patients sous erlotinib corrélait avec la réponse et la survie<sup>57</sup>. Dans l'étude de Cunningham et collaborateurs, le taux de réponse des patients ayant développé un rash sous cétuximab était significativement plus élevé que parmi les patients sans réaction cutanée<sup>58</sup>. Par contre, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'expression de l'EGFR et le taux de réponse dans cette étude. Les auteurs proposent donc d'utiliser l'intensité du rash pour titrer les doses du cetuximab afin d'améliorer la réponse au traitement. Dans une étude menée auprès de patients sous cétuximab, n'ayant pas développé de rash à des doses thérapeutiques, le fait de doubler les doses a permis d'augmenter la réponse au traitement<sup>59</sup>. Par contre, ces hypothèses n'ont pas toujours été validées dans d'autres études pilotes. Il est difficile d'établir un lien clair, car jusqu'à 20 % des patients sous placebo vont aussi développer un rash<sup>60</sup>. L'intensité du rash pourrait être proportionnelle à la puissance du système immunitaire du patient, ce qui serait un mauvais pronostic pour ceux qui ne développent pas de rash<sup>56</sup>.

Si ce rapport existe, le lien entre l'exposition et le rash comme marqueur d'efficacité pour l'erlotinib pourrait difficilement être transposable au géfitinib, étant donné qu'il n'est pas utilisé à la dose maximale tolérée, contrairement à l'erlotinib<sup>11</sup>. Il peut être intéressant d'encourager les patients développant un rash en faisant valoir l'argument que l'éruption cutanée pourrait être un signe de bonne réponse au traitement. Par contre, étant donné l'absence d'études prospectives sur le sujet, la prudence est de mise, et un patient sans rash ne signifie pas nécessairement l'absence de bienfaits de son traitement anticancéreux.

Dans certains cas, l'altération de la barrière cutanée peut ouvrir la porte à des surinfections bactériennes, virales ou fongiques. Un changement abrupt de l'apparence des lésions, particulièrement si elles diffèrent des autres régions atteintes, pourrait être l'indice d'une infection. La présence d'une rougeur importante, de chaleur, de douleur à la pression et de fièvre indiquerait plutôt une cellulite. Une culture des lésions ou des croûtes peut être effectuée afin d'orienter le traitement<sup>9</sup>. Lors de l'analyse de cultures de 221 patients sous iEGFR et souffrant de rash, les auteurs ont rapporté une incidence d'infection de 38 %, le plus souvent à *Staphylococcus aureus*<sup>61</sup>. La présence de candida ou de virus à *herpes simplex* a aussi été relevée. Les régions séborrhéiques (visage, cou, poitrine et cuir chevelu) étaient les plus souvent atteintes. Fait intéressant, aucune association n'a été démontrée entre l'utilisation prophylactique ou en traitement de corticostéroïdes ou d'antibiotiques oraux ou topiques et l'apparition de surinfection<sup>61</sup>. Ceci est très rassurant, car ces agents sont de plus en plus recommandés et utilisés pour traiter et prévenir le rash lié à cette classe médicamenteuse.

### **Effets de la radiothérapie**

Il est intéressant de mentionner que les patients préalablement traités avec la radiothérapie ne développeront pas de rash aux endroits antérieurement irradiés<sup>62</sup>. La destruction des cellules souches de la couche basale de l'épiderme par la radiothérapie provoque la fibrose des follicules pileux et des glandes sébacées, ne permettant pas l'apparition du rash typique associé aux iEGFR<sup>60</sup>. À l'inverse, l'administration concomitante d'un iEGFR et de la radiothérapie mène à un rash plus intense dans la zone irradiée<sup>63</sup>. Ceci n'avait pourtant pas été observé dans l'étude pivot du cétuximab pour les cancers de la tête et du cou<sup>64</sup>. En effet, malgré l'avantage thérapeutique d'utiliser un iEGFR comme radiosensibilisant, plusieurs études démontrent une augmentation des toxicités tous genres confondus (dermatite de radiation, rash et mucosité) comparativement à la radiothérapie seule<sup>38</sup>. Les rayons UV causeraient une surexpression des récepteurs EGFR<sup>20</sup>. Malgré la disparition de ces effets indésirables sans cicatrice à long terme, les effets peuvent quand même être négatifs pour le patient et entraîner des retards dans les traitements de radiothérapie.

Lorsque le cétuximab est combiné à la radiothérapie dans les cancers de la tête et du cou, la plupart des patients développeront des dermatites de radiation à différents degrés. La dermatite de radiation peut se superposer au rash papulo-pustulaire des iEGFR dans le champ de radiation. Par contre, la gravité de la dermatite de radiation peut ne pas être proportionnelle à la réaction pouvant survenir ailleurs sur le corps et nécessiter un traitement différent. Selon un consensus d'experts, le traitement devrait être orienté en fonction de l'intensité de la réaction<sup>63</sup>. Pour un grade 1, on propose de traiter selon les recommandations portant sur le rash secondaire aux iEGFR et pour un grade 2 ou plus, selon les recommandations du traitement de la dermatite de radiation (se référer aux recommandations du radio-oncologue). Présentement, il n'existe aucune donnée probante en faveur d'un traitement prophylactique dans cette indication. L'utilisation de corticostéroïdes topiques ou *per os* dépend de la gravité de la toxicité cutanée. Le patient doit être informé de garder la région irradiée propre, sèche et sans présence de crème dans les trois heures précédant sa radiothérapie. Il doit utiliser des produits approuvés par son radio-oncologue.

### **L'approche prophylactique**

Il y a deux types d'approche de la gestion du rash papulo-pustulaire lié aux iEGFR. L'approche prophylactique permet de prévenir ou de limiter les effets du rash, tandis que l'approche réactive traite le rash lors de son apparition<sup>41</sup>. Dans les deux cas, les produits utilisés sont souvent les mêmes, ce qui diffère, c'est le moment où ils sont introduits dans le processus thérapeutique. L'approche prophylactique est de plus en plus étudiée, d'ailleurs il existe quelques études à répartition aléatoire et comparatives pour cette utilisation contrairement au traitement réactif. Dans cette optique, l'étude STEPP est la première étude prospective comparant la prophylaxie du rash au traitement du rash dès son apparition<sup>65</sup>. Dans cette étude, les patients atteints de cancer colorectal métastatique recevaient une chimiothérapie à base d'irinotécan et de panitumumab. Cette étude avait comme objectif primaire d'évaluer l'incidence des réactions cutanées de grade 2 ou supérieur, entre un groupe traité en prophylaxie et un groupe traité lors de l'apparition du rash. Les agents utilisés en prophylaxie étaient une crème hydratante, une crème d'hydrocortisone à 1 % appliquée quotidiennement, une crème solaire utilisée au besoin et la doxycycline dosée à 100 mg deux fois par jour. La première application de ces agents avait lieu 24 heures avant la première dose de panitumumab et se poursuivait pendant six semaines. Le choix du traitement réactif et du moment de l'entreprendre était laissé à la discrétion du médecin traitant. Le traitement préventif a été associé à une réduction de plus de 50 % des réactions cutanées de grade 2 ou supérieur. La prophylaxie a aussi permis de retarder l'apparition du rash. Les patients ayant reçu la prophylaxie rapportaient une

influence moindre du rash sur leur qualité de vie, sans effet indésirable additionnel lié au traitement du rash<sup>65</sup>. Une étude à double aveugle contre placebo a évalué l'administration simultanée de la minocycline et du cétuximab, pendant huit semaines, à des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique<sup>66</sup>. Cette intervention a permis de réduire le nombre de lésions faciales et de prurit comparativement au placebo. Dans cette même étude, l'emploi du tazarotène n'a apporté aucun avantage clinique tout en causant une irritation plus importante. De son côté, la tétracycline ne s'est pas démontrée supérieure au placebo pour réduire l'incidence du rash mais a toutefois permis d'améliorer la qualité de vie en réduisant les symptômes de brûlures et le prurit<sup>67</sup>.

À l'heure actuelle, peu de données probantes appuient cette pratique, et plusieurs questions demeurent, soit l'agent et la dose à utiliser ainsi que la population à cibler. Par contre, l'idée d'utiliser une prophylaxie demeure attrayante étant donné la fréquence élevée de cette réaction, qui peut générer des complications importantes chez les patients. De plus, le traitement de ces réactions cutanées est relativement peu complexe et généralement exempt d'effets indésirables. Un autre avantage de prescrire une prophylaxie dès le début d'un traitement avec un iEGFR est l'assurance que le patient bénéficie de toutes les informations nécessaires et des meilleurs agents connus à ce jour pour traiter ces réactions dermatologiques. L'étude STEPP a démontré que la combinaison d'une crème hydratante avec un corticostéroïde topique et une tétracycline orale donnait des résultats très intéressants pour la prévention du rash. Par contre, dans cette même étude, seuls 2 % des patients du groupe réactif ont reçu un traitement équivalent à celui des patients du groupe prophylactique.

Ceci démontre la disparité dans le choix du traitement des réactions cutanées. Toutefois, il est important de mentionner que les professionnels de la santé amenés à traiter ces patients n'ont pas accès aux mêmes produits selon le pays. En effet, la disponibilité de certaines crèmes varie beaucoup d'un pays à l'autre tout comme leur contenu médicamenteux ou non.

### **Ordonnance collective du Centre hospitalier de l'Université de Montréal**

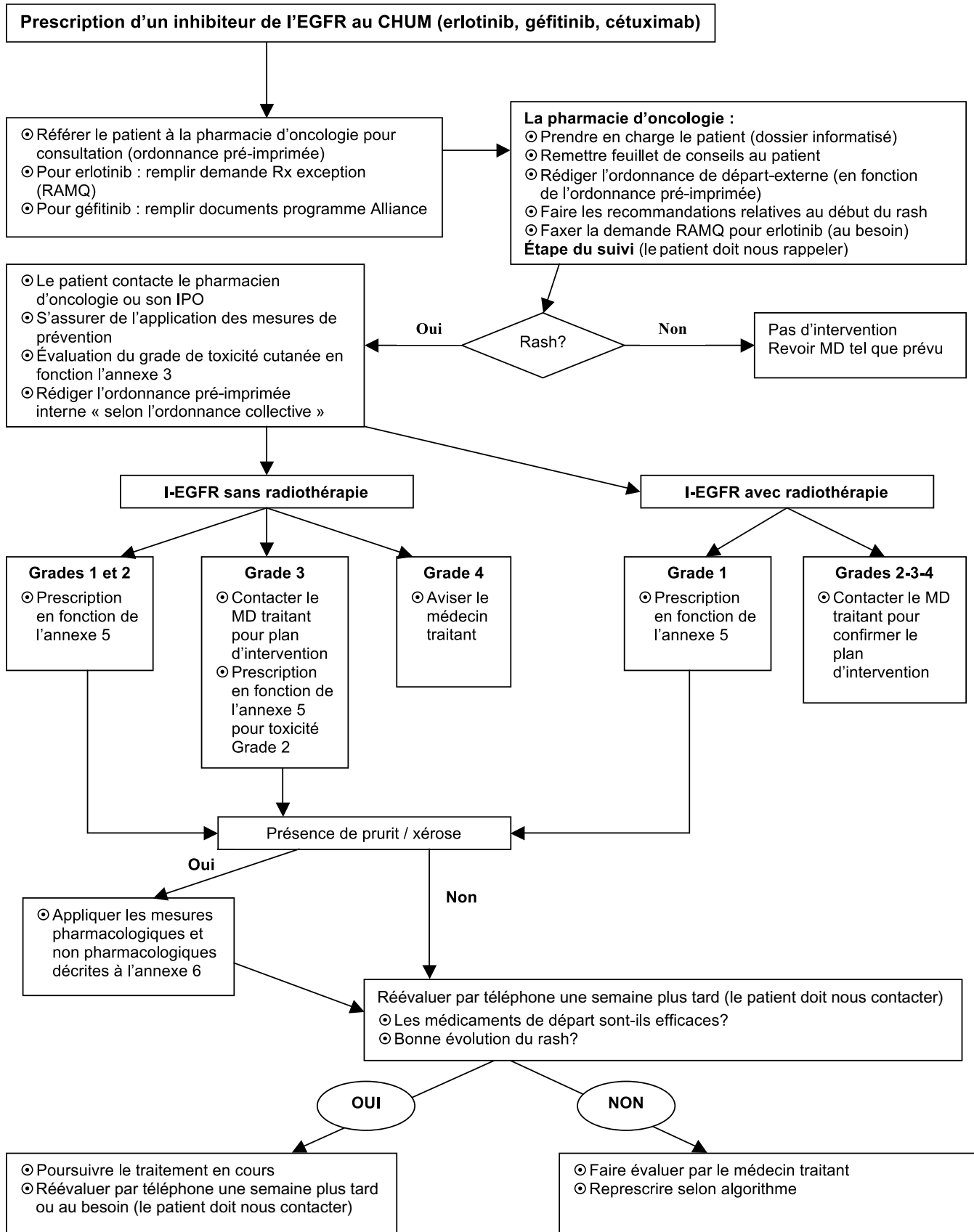
Jusqu'à ce jour, la disparité des données publiées concernant le traitement du rash secondaire aux iEGFR rend sa prise en charge très variable d'un centre à l'autre. En effet, en questionnant différents oncologues sur le traitement d'un rash de grade 2, certains rapportaient l'utilisation d'agents topiques seulement, d'autres utilisaient des agents oraux ou même une combinaison des deux tandis que l'absence de traitement était aussi possible<sup>52</sup>. Au CHUM, les pharmaciens de la clinique d'oncologie se sont engagés dans la rédaction d'une ordonnance collective leur permettant de mieux encadrer la toxicité

cutanée liée aux iEGFR. Le document a, par la suite, été discuté avec l'équipe médicale du département d'oncologie et les différents comités nécessaires à l'approbation de l'ordonnance collective. Un plan d'intervention (figure 1) encadrant l'application de l'ordonnance a été établi ainsi que la rédaction d'une ordonnance interne et externe facilitant le suivi des patients. La prise en charge des patients recevant une prescription d'iEGFR au CHUM (erlotinib, géfitinib ou cétuximab) se fait en fonction des étapes décrites dans le plan d'intervention. Les agents ciblés par cette ordonnance correspondent à ceux approuvés par l'INESSS. Les indications sont celles soutenues par le Comité de pharmacologie du CHUM. Le géfitinib est couvert par l'ordonnance collective malgré qu'il ne soit pas encore approuvé par l'INESSS, car ce médicament est parfois prescrit par les oncologues du CHUM. Tous les documents encadrant l'ordonnance collective ainsi que les tableaux et annexes en supplément qui ne sont pas disponibles dans cet article le sont par le site internet du GEOQ (section information générale et soins de support – protocole EPIDERM)<sup>68</sup>. Dans le plan d'intervention (figure 1), l'annexe 5 représente le tableau IV du présent article, et l'annexe 6 représente le tableau III. Avec l'ordonnance collective, le pharmacien peut grader le rash. Par contre, s'il existe une difficulté d'interprétation, la consultation du médecin traitant est possible. La grille de gradation utilisée dans le protocole est celle du MASCC. Elle a été traduite et adaptée pour y inclure les toxicités discutées dans cet article. Elle est disponible sur le GEOQ, annexe 3 du protocole EPIDERM. La décision d'entreprendre un traitement prophylactique ou d'y aller avec un traitement réactif lorsque cela s'avère nécessaire revient au médecin traitant selon ses préférences et expériences personnelles. En fonction du type de traitement choisi, le pharmacien applique l'ordonnance collective, et les produits prescrits sont ceux qu'on retrouve dans le tableau IV. Ce tableau a été inspiré des recommandations canadiennes élaborées par le Dr Melosky et une équipe de professionnels du domaine, publiées en 2009<sup>19</sup>. Le choix du traitement prophylactique est basé sur l'étude STEPP du Dr Lacouture<sup>65</sup>. En présence d'autres symptômes associés à l'administration d'un iEGFR (altérations unguéales, télangiectasies, hyperpigmentation, anomalies des cheveux ou des cils), le pharmacien en oncologie peut recommander aux patients les mesures non pharmacologiques décrites au tableau III. Pour les mesures pharmacologiques, il doit contacter le médecin traitant.

Voici la description des interventions que le pharmacien peut appliquer en vertu de l'ordonnance collective :

- 1) Mesures préventives (s'appliquant à tous les patients lors de leur rencontre initiale avec le pharmacien) : conseils au patient sur l'application des mesures non pharmacologiques, telles qu'elles sont décrites dans le tableau III.
- 2) Mesures prophylactiques (en fonction de la décision du médecin traitant)

**Figure 1 : Plan d'intervention**



Une autorisation du CHUM a été obtenue pour la publication de l'algorithme. Le lecteur est invité à contacter l'auteur pour obtenir des informations supplémentaires sur les annexes.

**Tableau IV : Algorithme de traitement recommandé au CHUM pour le rash du patient qui reçoit une ordonnance d'iEGFR<sup>19</sup>**

GRADE 1A ou 1B	GRADE 2A ou 2B	GRADE 3A ou 3B
<p><b>Clindamycine topique 1 %</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Crème d'hydrocortisone 1 %</b></p> <hr/> <p><b>APPLICATION deux fois par jour</b> aux régions affectées jusqu'à résolution du rash (grade 0)</p>	<p><b>Clindamycine topique 1 %</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Crème d'hydrocortisone 1 % au visage</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Crème de bétaméthasone valérate 0,1 % ailleurs sur le corps</b></p> <hr/> <p><b>APPLICATION deux fois par jour</b> aux régions affectées jusqu'à résolution du rash (grade 0)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b><u>Minocycline 100 mg PO deux fois par jour</u></b></p> <p>Pour un minimum de <b>4 semaines</b>. Poursuivre si le rash demeure symptomatique.</p> <p>On vise l'amélioration du rash, soit un retour au <b>grade 1</b></p> <p><b>Si lésions au cuir chevelu :</b> ajouter une lotion capillaire de bétaméthasone valérate 0,1 % au coucher jusqu'à résolution</p>	<p><b>Consulter le médecin traitant en s'assurant que le plan d'intervention tel qu'il est décrit pour un grade 2 a été appliqué</b></p> <p><b>Recommandations selon la décision médicale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser le traitement en fonction des spécifications décrites à l'<b>annexe 9</b></li> <li>• Analgésiques si rash douloureux</li> <li>• Si inflammation et douleur importante : prednisone 25 mg PO DIE x 48 heures puis 10 mg PO DIE x 10 jours ou selon suggestion du médecin traitant</li> <li>• Si surinfection possiblement à <i>Staph. Aureus</i> : céfuroxime axétil, céphalexine, TMP/SMX</li> </ul>

*DIE : une fois par jour; TMP/SMX : Triméthoprim-sulfaméthoxazole; Adapté de : Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. Curr Oncol 2009;16:16-26, avec permission. PO : par la bouche.*

- Minocycline à 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant six semaines, à débiter 24 heures avant l'administration d'iEGFR.
  - Crème d'hydrocortisone à 1 % à appliquer sur le corps (zones habituelles : visage, cou et thorax) HS pendant six semaines, à débiter 24 heures avant l'administration d'iEGFR.
  - Réévaluation de la prophylaxie après six semaines par le médecin traitant.
- 3) Mesures réactives (dès l'apparition d'un rash)
- Suivre les étapes du plan d'intervention (figure 1)

## Conclusion

La toxicité cutanée associée à l'administration d'un iEGFR peut avoir des conséquences graves, allant même jusqu'à provoquer l'arrêt de cette thérapie. L'apparition des effets indésirables, tels que le prurit, des douleurs et surtout une atteinte de l'apparence physique (esthétique), peut compromettre la fidélité du patient à son traitement. La clé du succès dans ce domaine réside sans aucun doute dans la prise en charge rapide et la prévention de cette toxicité. Il est important d'informer le patient de ces effets indésirables ainsi que des mesures préventives efficaces avant qu'il ne commence son traitement. Le suivi individualisé de chaque patient ainsi que des rencontres

fréquentes afin de réévaluer les réactions cutanées demeurent essentiels pour augmenter les chances de succès d'un traitement à l'aide d'un iEGFR. Le pharmacien, en collaboration avec l'équipe multidisciplinaire, doit contribuer à la gestion des toxicités liées aux iEGFR pour assurer un suivi adéquat et préventif. L'exemple de l'ordonnance collective mise en place au CHUM est un bon exemple de l'engagement des pharmaciens auprès de ces patients. Étant donné l'application très récente de l'ordonnance collective, il n'existe pas de données rétrospectives à publier pour l'instant. Ceci pourra faire l'objet d'une future publication.

Les toxicités cutanées affectent un très grand pourcentage des patients sous iEGFR, pourtant plusieurs questions demeurent encore sans réponse, en particulier la meilleure façon de prévenir les toxicités. Dans un proche avenir, la production de lignes directrices précises et d'un algorithme de traitement clair et détaillé s'avère essentielle. Les études doivent se poursuivre afin d'obtenir une meilleure compréhension de ces effets indésirables et de trouver les meilleures options de traitements possibles.

## Financement

Aucun financement n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflit d'intérêts

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Marie-Hélène Mailhot

Pavillon Notre-Dame du Centre hospitalier

de l'Université de Montréal

1560, rue Sherbrooke Est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : 514 890-8000

Télécopieur : 514 412-7814

Courriel : marie-helene.mailhot.chum@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO). Utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules. Santé et Services sociaux Québec. Janvier 2012.
2. Segært S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
3. Lynch TJ, Jr., Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-21.
4. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *Oncologist* 2003;8:531-8.
5. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R et coll. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest* 2007;117:2051-8.
6. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001;(suppl 4):S9-15.
7. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:292-302.
8. Ohsaki Y, Tanno S, Fujita Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, Nishigaki Y, Ishida S et coll. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. *Oncol Rep* 2000;7:603-7.
9. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Reviews Cancer* 2006;6:803-12.
10. Noonberg SB, Benz CC. Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily: role as anticancer agents. *Drugs* 2000;59:753-67.
11. Rukaznikov Y, Speake G, Marshall G, Anderton J, Davies BR, Wilkinson RW et coll. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different? *Anticancer Drugs* 2009;20:856-66.
12. HoffmanLaRoche. Monographie du erlotinib (Tarceva). Mississauga, Ontario. Septembre 2011.
13. AstraZeneca. Monographie du géfitinib (Iressa). Mississauga, Ontario. Septembre 2011.
14. BristolMyersSquibb. Monographie du cétuximab (Erbix). Montréal, Québec. Septembre 2011.
15. AmgenCanada. Monographie du panitumumab (Vectibix). Mississauga, Ontario. Septembre 2011.
16. Nardone B, Nicholson K, Newman M, Guitart J, Gerami P, Talarico N et coll. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16:4452-60.
17. Giovannini M, Gregorc V, Belli C, Roca E, Lazzari C, Viganò MG et coll. Clinical Significance of Skin Toxicity due to EGFR-Targeted Therapies. *J Oncol* 2009;2009:849051.
18. Lacouture ME, Cotliar J, Mitchell EP. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: US perspective. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:17-21.
19. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009;16:16-26.
20. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-12.
21. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol* 2010;8:149-61.
22. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. [Acneiform eruptions induced by cetuximab]. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:443-6.
23. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26.
24. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH et coll. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:165-74.
25. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144:1524-5.
26. Zhang G, Basti S, Jampol LM. Acquired trichomegaly and symptomatic external ocular changes in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors: case reports and a review of literature. *Cornea* 2007;26:858-60.
27. Burtress B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS et coll. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(suppl 1):S5-21.
28. Lacouture ME, Boerner SA, Lorusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clin Lung Cancer* 2006;8 Suppl 1:S36-42.
29. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB et coll. Clinical presentation and management of dermatologic toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011;50:129-46.
30. NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). [en ligne] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (site visité le 15 septembre 2011).
31. Lacouture ME, Maitland ML, Segært S, Setser A, Baran R, Fox LP et coll. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASC skin toxicity study group. *Support Care Cancer* 2010;18:509-22.
32. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C et coll. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
33. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R et coll. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3003-15.
34. Rudin CM, Liu W, Desai A, Karrison T, Jiang X, Janisch L et coll. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol* 2008;26:1119-27.
35. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs* 2008;19:209-16.
36. Waller LL, Miller AA, Petty WJ. Using erlotinib to treat patients with non-small cell lung cancer who continue to smoke. *Lung Cancer* 2010;67:12-6.
37. Lai SE ML, O'Keefe P, Rademaker A, Patel J, Bennett CL, Lacouture ME. Influence of skin color in the development of erlotinib-induced rash: a report from the SERIES clinic - ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl):9127.
38. Tejwani A, Wu S, Jia Y, Agulnik M, Millender L, Lacouture ME. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer* 2009;115:1286-99.
39. Alexandrescu DT, Vaillant JG, Dasanu CA. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:71-4.
40. Gridelli C, Maione P, Amoroso D, Baldari M, Bearz A, Bettoli V et coll. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:155-62.
41. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB et coll. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer* 2011;19:1079-95.
42. Segært S. Management of skin toxicity of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol* 2008;3:245-51.
43. Karam A, Jezequel J, Fleuret C, Greco J, Metges L, Misery L. L'intérêt de la corticothérapie locale dans le traitement des éruptions acnéiformes induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:118-9.
44. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureddi BM et coll. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
45. DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:500-5.
46. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:849-51.
47. Eaby B, Culkun A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:283-90.
48. Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. *Cancer Nurs* 2007;30:S10-6.
49. Jatoi A, Nguyen PL. Do patients die from rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors? A systematic review to help counsel patients about holding therapy. *Oncologist* 2008;13:1201-4.
50. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R et coll. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010;116:3916-23.
51. Wagner LI, Lacouture ME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:34-6.
52. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72:152-9.

53. Lacouture ME, Basti S, Patel J, Benson A, 3rd. The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Support Oncol* 2006;4:236-8.
54. Abraham T, Rademaker A, Ortiz S, Bennett CL, Richey E, Nonzee NJ et coll. Economic impact associated with the management of dermatologic adverse drug reactions (dADRs) induced by EGFR inhibitors (EGFRIs) in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl):19094.
55. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-21.
56. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-46.
57. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et coll. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
58. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
59. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, Vermorken J, Viret F et coll. Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and efficacy data. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl):4037.
60. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol* 2009;4:107-19.
61. Eilers RE, Jr., Gandhi M, Patel JD, Mulcahy MF, Agulnik M, Hensing T et coll. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:47-53.
62. Kanakamedala MR, Packianathan S, Vijayakumar S. Lack of Cetuximab induced skin toxicity in a previously irradiated field: case report and review of the literature. *Radiat Oncol* 2010;5:38.
63. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J et coll. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19:142-9.
64. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et coll. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
65. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N et coll. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-7.
66. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L et coll. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
67. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP et coll. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113:847-53.
68. Groupe d'étude en oncologie du Québec. EPIDERM. [en ligne] <http://www.geqoc.com/> (site visité le 10 juin 2012).

## Management of cutaneous toxicity caused by epidermal growth factor receptor inhibitors

**Objective:** To describe the cutaneous toxicities related to epidermal growth factor receptor inhibitors in addition to methods for treatment and prevention of these reactions. To present the collective order that is used for management of these toxicities at the *Centre hospitalier de l'Université de Montréal*.

**Data sources:** A review of the medical literature for the period 2005–2011 was done using the PubMed database. Articles on the subject and their references, found on oncology-specific Web sites, were also consulted. The search focused on erlotinib, gefitinib, cetuximab and panitumumab.

**Study selection and data extraction:** Given that there is little evidenced-based data on the subject, data comes mostly from review articles, expert consensus publications and when possible, comparative studies.

**Data analysis:** Epidermal growth factor receptor inhibitors are used in the treatment of certain advanced stage solid tumors (lung cancer, colorectal cancer, head and neck cancer). The main adverse effect is cutaneous toxicity which presents in varying degrees of severity in almost all patients. Proposed treatment of this reaction includes, among others, corticosteroids with or without antibiotics. These agents can be administered topically or orally to prevent toxicity or following presentation.

**Conclusion:** These adverse effects can have significant consequences on patients and their anticancer treatment. The pharmacist, in conjunction with the treating team, can contribute to rapid and effective management of symptoms to ensure treatment continuity so that the patient may fully benefit from it.

**Key words:** Epidermal growth factor receptor inhibitor, adverse effect, cutaneous toxicity, papulopustular rash, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab.