

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Réaction de rappel d'irradiation induite par l'administration de cyclophosphamide

C. MIEVIS (1), N. JANSEN (2), F. SCHLEICH (3), C. GENNIGENS (4), A. RORIVE (5), G. JÉRUSALEM (5),
G. FILLET (6), B. SAUTOIS (5).

RÉSUMÉ : La réaction de rappel d'irradiation est une réaction inflammatoire, au niveau d'un site précédemment irradié, déclenchée par l'administration de diverses drogues dont les plus fréquemment impliquées sont notamment les taxanes, les anthracyclines et la gemcitabine. Les réactions de rappel se manifestent essentiellement au niveau de la peau par un érythème, des vésicules ou des ulcérations, mais tous les organes peuvent être concernés. Nous avons objectivé deux réactions de rappel chez un patient d'une cinquantaine d'années souffrant d'un adénocarcinome prostatique d'emblée métastatique, traité par radiothérapie au niveau lombaire et au niveau de la hanche droite dans le cadre de douleurs osseuses métastatiques. Trois semaines après la fin de la radiothérapie, le cyclophosphamide est débuté et, en quelques jours, une zone érythémateuse avec irritation cutanée au niveau du site d'irradiation lombaire se dessine. Une seconde zone érythémateuse apparaît un peu plus tard au niveau de la hanche droite. Le cyclophosphamide est arrêté dès l'objectivation de la première réaction de rappel et un traitement local est instauré. La dermite a disparu en environ 6 semaines, sans laisser de séquelle cutanée.

A notre connaissance, il s'agit de la première description d'une réaction de rappel cutanée induite par le cyclophosphamide oral.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie - Réaction de rappel - Cyclophosphamide*

RADIATION RECALL DERMATITIS AFTER ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE

SUMMARY : Radiation recall dermatitis is an inflammatory skin reaction occurring in a previously irradiated field following the delivery of a promoting agent. It has been described after a number of antineoplastic agents such as gemcitabine, taxanes, anthracyclins. We report the case of a 50-year-old man with metastatic prostate cancer who developed two consecutive radiation recall dermatitis episodes triggered by oral cyclophosphamide. They occurred 4 to 5 weeks after palliative radiotherapy on bone metastasis. Spontaneous resolution was observed within 6 weeks after discontinuation of cyclophosphamide and with local supportive care. To our knowledge this is the first reported case of radiation recall dermatitis after oral cyclophosphamide.

KEYWORDS : *Radiation - Recall dermatitis - Cyclophosphamide*

CAS CLINIQUE

En 2000, un adénocarcinome prostatique, d'emblée métastatique, est diagnostiqué chez un homme de 50 ans. Le patient bénéficie successivement des traitements d'hormonothérapie, de radiothérapie métabolique, de chimiothérapie par docétaxel puis mitoxantrone, de perfusions de biphosphonate et, enfin, de diéthylstilbestrol.

Un traitement radiothérapique antalgique est ensuite délivré à distance des traitements antérieurs sur plusieurs sites osseux infiltrés par les métastases :

- des vertèbres L1 à L5 : 5 fractions de 4 Gy, délivrées par deux faisceaux (un postérieur et l'autre antérieur), pendant une semaine (de J1 à J7).
- des vertèbres D10 à D11 : 5 fractions de 4 Gy, délivrées par trois faisceaux (un antérieur et deux postéro-latéraux), de J2 à J8
- sur la hanche droite : 2 fractions de 8 Gy, délivrées par deux faisceaux (un antérieur et un postérieur), aux J2 et J28.

En l'absence de toxicité radique cutanée aiguë, la chimiothérapie orale par cyclophosphamide débute à la dose de 50 mg 2 fois par jour à partir du J27 pour une durée de 14 jours.

Lors de la consultation suivante, le patient se plaint d'un érythème lombaire, de forme rectangulaire, à bords nets, apparu 29 jours après la fin de l'irradiation lombaire et 9 jours après le début du traitement par cyclophosphamide. Le diagnostic d'une réaction de rappel d'irradiation avec irritation cutanée douloureuse est posé. Le patient continue à appliquer les soins locaux

INTRODUCTION

La réaction de rappel d'irradiation est une réaction inflammatoire, au niveau d'un site précédemment irradié, déclenchée par l'administration de diverses drogues et ce, quelques jours ou quelques mois après l'exposition à l'irradiation. Les réactions de rappel apparaissent essentiellement au niveau de la peau, mais tous les organes peuvent être concernés (1). La dermite de rappel peut se manifester par un érythème, des vésicules ou des ulcérations, le plus souvent douloureux (2). De nombreux agents chimiothérapiques tels que les taxanes, les anthracyclines, la gemcitabine ou l'étoposide peuvent déclencher cette réaction. Les réactions cutanées de rappel d'irradiation induite par le cyclophosphamide sont cependant peu décrites dans la littérature (3).

(1) Assistante, (2) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(3) Assistante, (4) Chef de Clinique Adjoint, (5) Chef de Clinique, (6) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

habituels lors du traitement par radiothérapie (Kamillosan®, Bepanthol®, crème hydratante) et les antalgiques sont introduits (paracétamol). Le cyclophosphamide est arrêté. En deux ou trois semaines, la zone de rappel d'irradiation au niveau lombaire disparaît sans laisser de séquelle.

Cependant, une seconde lésion, au niveau fessier droit cette fois, correspondant au site d'irradiation de la hanche droite, apparaît 55 jours après la première séance et 29 jours après la seconde séance de radiothérapie à ce niveau. Cette lésion érythémateuse est ulcérée et douloureuse, elle disparaîtra en quelques semaines avec le même traitement local que celui employé sur l'autre zone de rappel.

DISCUSSION

En 1959, D'Angio et coll. décrivaient la potentialisation des effets des rayons X par l'actinomycine D et comment celle-ci seule pouvait réactiver les effets des radiations sur un site précédemment irradié d'aspect macroscopique normal. Cette réaction était strictement confinée à la zone traitée par rayons X antérieurement (4). Ultérieurement cette observation a été faite après d'autres agents chimiothérapiques tels que les taxanes (5, 6), les anthracyclines (7), la gemcitabine (8), le pemetrexed (9), entre autres, mais aussi des produits non chimiothérapeutiques, comme la simvastatine, le tamoxifène (10) ou des antibiotiques (11).

Le cyclophosphamide est un agent antitumoral alkylant et immunosuppresseur indiqué, notamment, dans le traitement des néoplasies vésicales, osseuses, pulmonaires, prostatiques, mammaires, ... Les effets indésirables décrits sont essentiellement : cystite hémorragique, hyperpigmentation de la peau, perte d'appétit, nausées, vomissements, troubles digestifs, rash cutané, prurit, toux, fièvre, aménorrhée, altérations de l'hémogramme. Le cyclophosphamide est administré le plus souvent par voie intraveineuse, mais il peut être également délivré oralement. C'est cette modalité qui a été retenue chez notre patient.

Celui-ci a bénéficié d'une radiothérapie avec une source de cobalt d'un niveau d'énergie correspondant à environ 1,5 MV, raison pour laquelle, pour atteindre la dose voulue au niveau du volume cible, la dose à la peau est souvent assez élevée par rapport à celle délivrée au volume cible. Cette énergie et l'approche technique d'irradier en 1-3 champs sont considérées comme acceptables dans une optique palliative.

C'est pourquoi, des réactions cutanées immédiates de type dermite radique peuvent apparaître plus fréquemment avec cet appareil. Aucune dermite radique immédiate n'a été rapportée par notre patient.

L'originalité de notre cas réside dans deux phénomènes. Le premier est que le patient a présenté deux réactions de rappel d'irradiation à des endroits distincts et à des moments distincts alors que trois zones avaient été irradiées avant le traitement par cyclophosphamide. Les doses cutanées reçues s'élevaient à 18 Gy au niveau dorsal, 26 Gy au niveau lombaire et 2 fois 9,9 Gy au niveau de la hanche droite. Les réactions de rappel se sont donc développées sur les deux sites cutanés ayant reçu les doses les plus élevées. Le second est que ces réactions se sont produites sous cyclophosphamide oral, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été rapporté dans la littérature, contrairement à l'administration intraveineuse (3).

L'intervalle entre la fin de la radiothérapie et l'apparition de la réaction de rappel au niveau lombaire est de 29 jours. La seconde réaction de rappel apparaît également 29 jours après la dernière irradiation à hauteur de la hanche droite. Les délais rapportés dans la littérature varient entre quelques jours et plusieurs années. Dans la seule étude observationnelle prospective publiée, les lésions de rappel cutanées apparaissent dans les 6 semaines suivant la fin de la radiothérapie (12).

La physiopathologie des réactions de rappel reste inconnue bien que certaines hypothèses aient été évoquées. La radiothérapie entraîne des modifications précoces, notamment vasculaires, dues en partie aux effets directs des radiations sur l'endothélium vasculaire et en partie aux processus inflammatoires, et des modifications tardives telles que de la fibro sclérose du derme et de l'hypoderme. L'apparition de télangiectasies en rapport avec la sclérose de l'interstitium et avec la fibrose artériolopillaire induit une altération de la circulation qui, elle-même, conduirait à une stase permettant l'accumulation d'agents cytostatiques dans la zone irradiée et l'exposant ainsi à une toxicité accrue (3).

La possibilité de réintroduire l'agent causal après une réaction de rappel cutanée n'est pas élucidée. La récurrence a été observée après réintroduction du pémétrexed (13) tandis que d'autres ont pu reprendre un traitement par docétaxel sans observer de récurrence (14). Dès lors, la décision de reprise de l'agent causal sera fonction de la situation individuelle du patient.

CONCLUSION

Les réactions de rappel d'irradiation causées par le cyclophosphamide sont exceptionnelles et nous décrivons le premier cas après cyclophosphamide oral. Dans ce cas, deux réactions de rappel sont apparues à des endroits distincts et à des moments distincts. Devant une lésion cutanée se développant sur un site antérieurement irradié, il faut toujours penser à une réaction de rappel d'irradiation. Le traitement standard est conservateur : arrêt de l'agent de chimiothérapie en cause, soins locaux d'hydratation, soins antiseptiques s'il existe une effraction de la barrière cutanée et, éventuellement, utilisation de corticoïdes ou d'anti-inflammatoire systémique ou à usage local. Les lésions régressent alors en quelques semaines. La décision de reprise de l'agent chimiothérapeutique causal sera envisagée au cas par cas, en fonction du bénéfice-risque escompté.

BIBLIOGRAPHIE

- Schweitzer VG, Juillard GJ, Bajada CL, Parker RG.— Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel. *Cancer*, 1995, **76**, 1069-1072.
- Pierard GE, Paquet R, Pierard-Franchimont C, et al.— Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et leurs traitements. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 457-462.
- Borroni G, Vassallo C, Brazzelli V, et al.— Radiation recall dermatitis, panniculitis, and myositis following cyclophosphamide therapy: histopathologic findings of a patient affected by multiple myeloma. *Am J Dermatopathol*, 2004, **26**, 213-216.
- D'Angio GJ, Farber S, Maddock CL.— Potentiation of x-ray effects by actinomycin D. *Radiology*, 1959, **73**, 175-177.
- Magne N, Benezery K, Otto J, et al.— Radiation recall dermatitis after docetaxel and external beam radiotherapy. Report of two cases and review of the literature. *Cancer Radiother*, 2002, **6**, 281-284.
- Bokemeyer C, Lampe C, Heneka M, et al.— Paclitaxel-induced radiation recall dermatitis. *Ann Oncol*, 1996, **7**, 755-756.
- Jimeno A, Ciruelos EM, Castellano D, et al.— Radiation recall dermatitis induced by pegylated liposomal doxorubicin. *Anticancer Drugs*, 2003, **14**, 575-576.
- Schwartz BM, Khuntia D, Kennedy AW, Markman M.— Gemcitabine-induced radiation recall dermatitis following whole pelvic radiation therapy. *Gynecol Oncol*, 2003, **91**, 421-422.
- Hureaux J, Le Guen Y, Tuchais C, et al.— Radiation recall dermatitis with pemetrexed. *Lung Cancer*, 2005, **50**, 255-258.
- Singer EA, Warren RD, Pennanen MF, et al.— Tamoxifen-induced radiation recall dermatitis. *Breast J*, 2004, **10**, 170-171.
- Ayoola A, Lee YJ.— Radiation recall dermatitis with cefotetan: a case study. *Oncologist*, 2006, **11**, 1118-1120.
- Kodym E, Kalinska R, Ehringfeld C, et al.— Frequency of radiation recall dermatitis in adult cancer patients. *Onkologie*, 2005, **28**, 18-21.
- Barlesi F, Tummino C, Tasei AM, Astoul P.— Unsuccessful rechallenge with pemetrexed after a previous radiation recall dermatitis. *Lung Cancer*, 2006, **54**, 423-425.
- Camidge DR, Kunkler IH.— Docetaxel-induced radiation recall dermatitis and successful rechallenge without recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2000, **12**, 272-273.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Fillet, Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.