

ACNÉ IATROGÈNE PAROXYSTIQUE ET LES INHIBITEURS DU RÉCEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE ÉPIDERMIQUE (EGFR)

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G. BLAISE (3), P. PAQUET (4), P. QUATRESOOZ (5), A. RORIVE (6), GE PIÉRARD (7)

RÉSUMÉ : L'acné iatrogène paroxystique est une entité particulière connue de longue date en dermatologie. Elle peut être induite par une variété de médicaments. Ces dernières années, les inhibiteurs de l'action du facteur de croissance épidermique (EGF), qui sont utilisés en thérapeutique oncologique, ont fait preuve d'effets indésirables de ce type. Le mécanisme pathogénique est vraisemblablement lié à l'implication de l'EGF dans la rupture de la paroi des microcomédons induisant la réaction inflammatoire périfolliculaire de l'acné. D'autres effets cutanés indésirables sont rapportés avec les anti-EGFR, notamment, des paronychies et une xérose. Les traitements dermatologiques de ces affections iatrogènes doivent être bien ciblés.

MOTS-CLÉS : Cancer - Facteur de croissance épidermique - Acné - Cytostatique

PAROXYSMAL IATROGENIC ACNE AND THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS (EGFR)

SUMMARY : Paroxysmal drug-induced acne is a peculiar condition recognized for decades in dermatology. It can be induced by a variety of drugs. In recent years, the epidermal growth factor receptor inhibitors used in oncology have shown this type of adverse effects. The pathogenic mechanism is likely related to the EGF implication in the rupture of the microcomedo wall resulting in the perifollicular inflammatory reaction typical for acne. Other cutaneous adverse effects have been reported with anti-EGFR drugs including paronychia and xerosis. The dermatological treatments of these drug-induced disorders must be adequately targeted.

KEYWORDS : Cancer - Epidermal growth factor - Acne - Cytostatic

INTRODUCTION

Plusieurs familles médicamenteuses sont reconnues responsables d'effets indésirables à type d'éruptions acnéiformes paroxystiques (1). Les principales sont les glucocorticoïdes, les androgènes, les halogènes, les sels de lithium, la vitamine B12, certains antidépresseurs, des antiépileptiques et des immunosuppresseurs. L'actualité nous rapporte que les agents inhibant l'action du facteur de croissance épidermique (EGF, Epidermal Growth Factor) par blocage de son récepteur EGFR représentent une nouvelle classe médicamenteuse responsable d'éruptions acnéiformes paroxystiques (2-10). Ces médicaments (cétuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, ...) font partie de l'armement chimiothérapeutique (7, 10-20). En particulier, le cétuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR. Il est utilisé dans de nouveaux protocoles oncologiques dans le cadre du traitement ou d'études cliniques à propos de cancers solides avancés (tête et cou, colon et rectum, poumon, sein, ovaire, prostate, ...) qui expriment l'EGFR. Par sa liaison au HER1/EGFR, le cétuximab limite l'action de l'EGF au niveau de ces cancers. De ce fait, la prolifération tumorale se voit inhibée, de même que l'angiogenèse et le processus métastatique. Parallèlement, l'apoptose tumorale serait facilitée.

PEAU ET EGF

Comme son éponyme en témoigne, l'EGF est un facteur de croissance qui a un impact important sur la croissance de l'épiderme. Son récepteur EGFR est présent sur les kératinocytes (21, 22), plus particulièrement sur ceux qui sont dans la partie profonde de l'épiderme et dans l'infundibulum pileaire (Fig. 1, 2). L'EGFR est un membre de la famille des récepteurs ErbB, tout comme les ErbB2, ErbB3 et ErbB4. Le cétuximab bloque l'EGFR et entraîne un accroissement de l'expression de p27/kip1, protéine inhibitrice du cycle de prolifération cellulaire dans les kératinocytes (2).

L'EGF et l'EGFR sont également impliqués dans la biologie de l'infundibulum pileaire. Ce système a été rapporté intervenir dans la rupture de la paroi des microcomédons dans l'acné (23). Il en résulte une réaction inflammatoire péripilaire typique de cette affection. Il peut aussi y avoir des signes d'apoptose épithéliale et de dyskératose. Ceux-ci perturbent le processus normal de différenciation de l'infundibulum pileaire, ce qui conduit à la formation de microcomédons et à la rupture de la paroi de l'infundibulum pileaire. Cette hypothèse est toujours d'actualité (3, 12).

ACNÉ PAROXYSTIQUE IATROGÈNE ET CANCER

Certains cytostatiques peuvent être responsables d'une éruption acnéiforme. La doxorubicine (24) et la dactinomycine (25) en font partie. Les inhibiteurs de l'EGFR ont pris une place beaucoup plus importante dans cette pathologie cutanée (2-10, 16, 19). De fait, 10 à 80% des patients sous cette thérapeutique oncologique présentent

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Maître de Conférence, Chercheur qualifié, (5) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (7) Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège. (6) Résident spécialiste, Service d'Oncologie médicale, CHU du Sart Tilman, Liège. (2) Chef de Service, (3) Assistant clinique, Service de Dermatologie, CHR, Huy.

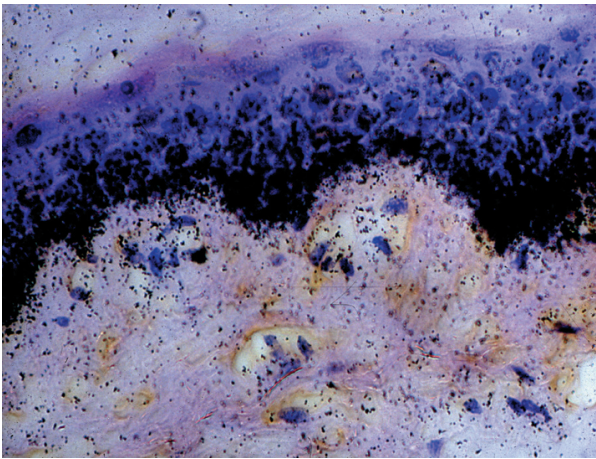


Figure 1 : Autoradiographie révélant la fixation d'EGF dans la partie profonde de l'épiderme.

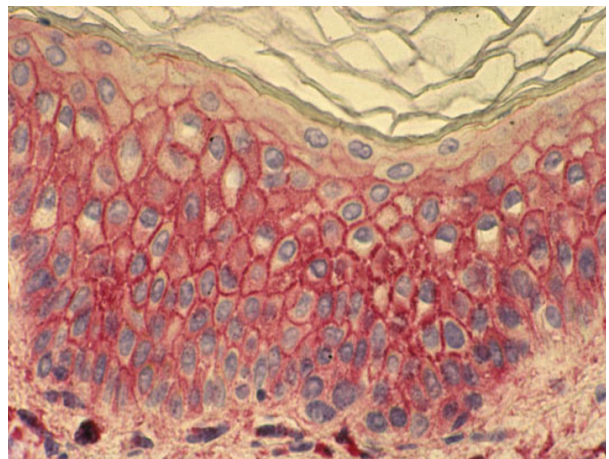


Figure 2 : Révélation immunohistochimique de l'EGFR au niveau de la paroi des kératinocytes.

une acné paroxystique. Les lésions peuvent être très nombreuses et peuvent apparaître en moins d'une semaine après l'initiation du traitement oncologique. Elles se distribuent sur le visage, le cuir chevelu, la poitrine et le haut du dos. Les pustules folliculaires stériles reposent sur une base érythémateuse, souvent papuleuse. Un prurit et des sensations douloureuses sont fréquemment rapportés. Une amélioration momentanée peut survenir en quelques semaines.

Une relation entre, d'une part, la dose de l'agent anti-EGFR et d'autre part la fréquence et la sévérité de l'éruption acnéiforme paroxystique semble établie (14, 26). Dans ce même contexte, le bénéfice thérapeutique des inhibiteurs de l'EGFR est plus grand chez les malades cancéreux développant cette acné iatrogène (26-29).

AUTRES EFFETS CUTANÉS INDÉSIRABLES

En plus d'une éruption acnéiforme, les inhibiteurs de l'EGFR sont responsables d'effets indésirables cutanés incluant des paronychies (9, 31-34) et une trichomégalie des cils (35, 36), des télangiectasies, une xérose, une éruption exfoliative (37), des réactions d'hypersensibilité, un vitiligo, une hyperpigmentation, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (4).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Une éruption pustuleuse disséminée doit évoquer la possibilité d'autres diagnostics comme les folliculites à germes Gram-négatif, la folliculite pityrosporique, une démodicidose, l'acné stéroïdienne, une infection disséminée par le

virus de la varicelle et du zona et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (10).

TRAITEMENT

Les réactions cutanées indésirables aux inhibiteurs de HER1/EGFR sont nombreuses (38) et probablement très diverses en nature. Le besoin de traiter ces dermatoses induites est grand (38-40). Il faut cependant se rendre à l'évidence qu'une amélioration des lésions cutanées ne peut survenir que lorsqu'un traitement spécifique et adapté à la dermatose iatrogène est instauré. Se retrancher derrière le vocable «rash cutané», qui n'éclaire en rien sur la pathogénie de la réaction, n'ouvre la voie qu'à un jeu de hasard thérapeutique. Cette opinion n'est cependant pas partagée par tous. Certains refusent l'emploi des termes «acné» et «acnéiforme» pour se cantonner au terme générique de rash (38). L'opinion défendue par Segaert et Van Cutsem (8) nous apparaît beaucoup plus constructive et nous nous y référons.

L'éruption acnéiforme discrète bénéficie des traitements topiques classiques de l'acné commune (42). Certains peuvent cependant induire une irritation qui, même si elle reste mineure, exacerbe la xérose provoquée par l'inhibiteur de l'EGFR. Les agents à visée comédolytique franche sont à éviter pour la même raison (3). Une formulation en crème est préférable aux lotions alcooliques et aux gels. Certaines préparations cosmétiques peuvent apporter un confort et un résultat clinique positif (43). L'éviction de l'exposition solaire est recommandée. En cas de prurit, un antihistaminique oral peut apporter un soulagement. Une éruption acnéiforme plus sévère fait appel aux tétracyclines administrées par voie orale (3, 4). Celles-ci, comme la

minocycline, la lymecycline et la doxycycline, exercent un effet ancillaire anti-inflammatoire dans cette indication. Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (44) pourraient être utiles (10). L'isotrétinoïne orale a été rapportée être efficace (39). Cependant, ses effets cutanés indésirables (xérose, paronychie) pourraient amplifier ceux secondaires au traitement oncologique. De plus, on ignore tout des interactions possibles de l'isotrétinoïne avec les effets antitumoraux des inhibiteurs de l'EGFR. Dans les cas d'une éruption acnéiforme très sévère et incontrôlable, la question de la suspension du traitement oncologique incriminé doit être posée. Celui-ci pourra éventuellement être réessayé ultérieurement à plus faible dose. De manière exceptionnelle, des soins sont requis dans des centres pour grands brûlés, tant les dégâts cutanés peuvent être graves (8).

La paronychie iatrogène n'a pas une étiologie infectieuse, mais elle peut se surinfecter facilement. Un antiseptique topique est le bienvenu. Il faut éviter, autant que possible, les microtraumatismes par frottement ou compression dans les chaussures.

La xérose induite par les inhibiteurs de l'EGFR bénéficie de soins spécifiques par des agents émollients ou hydratants (45, 46).

L'hyperpigmentation post-inflammatoire et les télangiectasies induites ont tendance à régresser spontanément au cours des mois. Un traitement par lumière pulsée ou laser efface ces lésions (47).

Les cas aigus de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique induits par les inhibiteurs de l'EGFR sont rarissimes (4). Ils requièrent une hospitalisation dans une unité de soins des grands brûlés et des traitements dermatologiques spécifiques (48, 49).

CONCLUSION

Les médicaments, dans leurs nouveaux développements, font des progrès constants dans leur efficacité. Le revers de la médaille s'exprime par des effets indésirables. L'acné iatrogène paroxystique en est un exemple. Il signe aujourd'hui, avec une certaine acuité, l'usage de traitements oncologiques anti-EGFR. Des variations de la structure du gène EGFR gouverneraient la réponse thérapeutique et les réactions iatrogènes aux inhibiteurs de l'EGFR (50).

BIBLIOGRAPHIE

1. Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Acnés paroxystiques. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 177-179.
2. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, et al.— Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*, 2001, **144**, 1169-1176.
3. Kimyai-Asodi A, Jih MH.— Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 129-130.
4. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM.— Eruptions acnéiformes induites par le cétuximab. *Ann Dermatol Venerol*, 2003, **13**, 443-446.
5. Fernandez-Galar M, Espana A, Lopez-Picazo JM.— Acneiform lesions secondary to ZD1839, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Clin Exp Dermatol*, 2004, **29**, 138-140.
6. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al.— Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol*, 2004, **151**, 238-241.
7. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al.— Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol*, 2004, **84**, 23-26.
8. Segaert S, Van Cutsem E.— Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 1425-1433.
9. Kerre S.— Eruptions acnéiformes et périonyxis induits par le cetuximab, un facteur de croissance anti-épidermique dans le traitement des tumeurs solides métastases. *Dermatol Actual*, 2006, **95**, 24-25.
10. Wyatt JA, Leonard GD, Sachs DL.— Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 45-63.
11. Albanell J, Codony-Servat J, Rojo F, et al.— Activated extracellular signal-regulated kinases : association with epidermal growth factor receptor-transforming growth factor alpha expression in head and neck squamous carcinoma and inhibition by anti-epidermal growth factor receptor treatments. *Cancer Res*, 2001, **61**, 6500-6510.
12. Baselga J.— The EGFR as a target for anticancer therapy, focus on cetuximab. *Eur J Cancer*, 2001, **37**, S16-S22.
13. Pederson MW, Meltorn M, Damstrup L.— The type III epidermal growth factor receptor mutation. Biological significance and potential target for anti-cancer therapy. *Ann Oncol*, 2001, **12**, 745-760.
14. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al.— Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3234-3243.
15. Bunn JPA, Franklin W.— Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2002, **29**, 38-44.
16. Herbst RS, Langer CJ.— Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment : the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol*, 2002, **29**, 27-36.

17. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al.— Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 719-726.
18. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, et al.— Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol*, 2004, **15**, 1007-1012.
19. Roskoski JR.— The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **319**, 1-11.
20. Vanhoefler U, Twes M, Rojo F, et al.— Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 175-184.
21. Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King Le Jr.— Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol*, 1984, **83**, 385-393.
22. Piérard-Franchimont C, Colige A, Arrese-Estrade J, et al.— Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptors in nuclei of a subpopulation of keratinocytes and sweat gland cells. *Dermatologica*, 1991, **183**, 7-9.
23. Piérard GE, Paquet P, Avila-Camacho M, et al.— Cytokine profile in acne. *Giorn Int Dermatol Pediatr*, 1997, **9**, 113-116.
24. Lotem M, Hubert A, Lyass O, et al.— Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 1475-1480.
25. Epstein JEH, Lutzner MA.— Folliculitis induced by actinomycin D. *N Engl J Med*, 1969, **281**, 1094-1096.
26. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.— Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer : a randomized trial. *JAMA*, 2003, **290**, 2149-2158.
27. Perez-Soler R.— Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome ? *Oncology*, 2003, **11**, 23-28.
28. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL, et al.— The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, **22**, 204.
29. Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y, et al.— Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 780-785.
30. Susman E.— Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol*, 2004, **5**, 647.
31. Boucher KW, Davidson K, Mirkhur B, et al.— Paronychia induced by cetuximab, an antiepidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **45**, 632-633.
32. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, et al.— Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology*, 2003, **207**, 324-325.
33. Nakano J, Nakamura M.— Paronychia induced by gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Dermatol*, 2003, **42**, 34-346.
34. Chang GC, Ynag T-Y, Chen K-C, et al.— Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 4446-4448.
35. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, et al.— Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol*, 2003, **42**, 345-346.
36. Pascual JC, Banuls J, Belinchon I, et al.— Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol*, 2004, **151**, 1111-1112.
37. Santoro F, Cozzani E, Parodi A.— Cutaneous adverse effects during therapy with an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor. *J Dermatol Treat*, 2006, **17**, 160-161.
38. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al.— HER1/EGFR inhibitor-associated rash : future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*, 2005, **10**, 345-356.
39. Gutzmer R, Werfel T, Mao R.— Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol*, 2005, **153**, 849-850.
40. Rhee J, Oishi K, Garey J, et al.— Management of rash and other toxicities in patients treated with epidermal growth factor receptor-targeted agents. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, **5**, S101-S106.
41. Segaut S, Tabernero J, Chosidow O.— The management of skin reaction in cancer patients receiving epidermal growth factor targeted therapies. *J German Soc Dermatol*, 2005, **8**, 599-605.
42. Xhaufaire-Uhoda E, Goffin V, Piérard-Franchimont C, et al.— Comment je traite ... l'acné de l'adolescent : un algorithme stratégique sans antibiotique. *Rev Med Liège*, 61, **10**, 667-670.
43. Thirion L., Piérard-Franchimont C, Piérard G.E.— Atténuer l'acné qui couve par un traitement cosmétique. *Skin*, 2006, **9**, 37-38.
44. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Skin immune downregulators : from bench to bedside. *Curr Top Pharmacol*, 2003, **7**, 109-116.
45. Piérard-Franchimont C, Piérard G.E.— Beyond a glimpse at seasonal dry skin. A review. *Exog Dermatol*, 2002, **1**, 3-6.
46. Xhaufaire-Uhoda E, Haubrechts C, Piérard-Franchimont C, et al.— Qualité de vie, emollients et agents hydratants. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 233-236.
47. Paquet P, Piérard-Franchimont C, Henry F, et al.— Traitements par lasers et lumière pulsée. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, S118-S124.
48. Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 286-292.
49. Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P.— Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, **136**, 205-216.
50. Amador ML, Oppenheimer D, Perea S.— An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res*, 2004, **64**, 9139-9143.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.