

**TOXICITES IMMUNOLOGIQUES INHABITUELLES RARES DES THERAPIES  
CIBLEES**S. Baldé\*<sup>1</sup>, Elm. Choukri<sup>2</sup>, H. Ettahiri<sup>4</sup>, M. Achraf<sup>3</sup>, M. Layachi<sup>4</sup>, B. You<sup>5</sup> and H. Errihani<sup>4</sup><sup>1</sup>Institut Juliot Curie, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar.<sup>2</sup>Service d'Oncologie Médicale, HMIMV, Rabat.<sup>3</sup>Service de Dermatologie, HMIMV, Rabat.<sup>4</sup>Service D'oncologie Médicale, Hôpital Moulaye Abdalah, Rabat.<sup>5</sup>Service D'oncologie Médicale, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon.**\*Corresponding Author: S. Baldé**

Institut Juliot Curie, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar.

Article Received on 11/02/2022

Article Revised on 01/03/2022

Article Accepted on 21/03/2022

**ABSTRACT**

**Introduction:** Ces dernières années, la recherche très active en cancérologie a permis l'apparition sur le marché de nombreux médicaments, particulièrement des thérapeutiques moléculaires ciblées. En ce qui concerne les traitements ciblés dirigés contre des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, ils peuvent faire appel à des anticorps monoclonaux humanisés ou à des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase. Les anticorps monoclonaux ou mabs sont dirigés contre des cibles extracellulaires ou membranaires.<sup>[3]</sup> Parmi les ITK, le sorafenib est une molécule multi-cibles, inhibant des récepteurs intra-cell à activité TK. La voie mTOR est l'une des cibles potentielles en cancérologie, de par son implication dans les phénomènes de prolifération et de survie.<sup>[11]</sup> Parmi les inhibiteurs de la voie mTOR nous avons l'everolimus. Il ya peut d'essai dans la littérature évaluant les toxicités liées à l'association du Sorafénib et de l'Everolimus. **Cas clinique:** A travers 4 observations cliniques issues de cette étude ainsi qu'une revue de la littérature, nous décrivons des nouveaux effets secondaires de l'association Everolimus et Sorafénib ainsi que leurs modalités de prise en charge. La première patiente a présenté une hidradénite eccrine neutrophilique (NEH), la deuxième une anémie hémolytique (AH) et les deux autres patients avaient présenté des toxidermies eczématiformes. **Conclusion:** Les thérapies ciblées sont globalement bien tolérées. Mais malgré la connaissance de leurs effets secondaires tolérables il subsiste encore des toxicités immunologiques méconnaissables.

**Motsclés:** toxicités, thérapies ciblées, réaction immunologiques.**INTRODUCTION**

Ces dernières années, la recherche très active en cancérologie a permis l'apparition sur le marché de nombreux médicaments, particulièrement des thérapeutiques moléculaires ciblées. Ce terme "thérapeutique ciblée (TC)" désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse ciblée.<sup>[1]</sup> Ces thérapies peuvent être dirigés contres des récepteurs membranaires, des cibles cytoplasmiques, des cibles nucléaires ou bien des cibles de l'environnement ou du stroma.<sup>[2]</sup>

En ce qui concerne les traitements ciblés dirigés contre des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, ils peuvent faire appel à des anticorps monoclonaux humanisés ou à des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase. Les anticorps monoclonaux ou mabs sont dirigés contre des cibles extracellulaires ou membranaires.<sup>[3]</sup>

Par leur grande taille et leur pouvoir hydrophile, ils ont une faible pénétration tissulaire et sont essentiellement confinés dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires .Ils ont une très grande spécificité pour la cible et potentialisent les effets de la chimiothérapie. A l'inverse, les inhibiteurs de tyrosine kinases ou TKI ou ITK sont des petites molécules capables de traverser les membranes, disponibles par voie orale et donc d'utilisation pratique.<sup>[4]</sup> Leur action est intracellulaire et souvent multi-cible.<sup>[5]</sup> Plusieurs ont montré l'absence de potentialisation avec la chimiothérapie.

Administrés par voie orale, ces agents sont généralement mieux tolères que les médicaments de chimiothérapie cytotoxique sans pour autant être exempts d'effets indésirables dites de classe surtout que la cible des molécules remplit presque toujours des fonctions importantes dans les cellules normales.<sup>[6]</sup>

Les effets les plus fréquents sont à type de fatigue; troubles digestifs; réactions cutanées; toxicités hématologiques; syndrome mains-pieds; troubles cardiaques; hypertension artérielle, hémorragies gastro-intestinales, protéinurie; voire même des syndromes rétentionnels.<sup>[7]</sup>

Parmi les TKI ou ITK, le sorafenib est une molécule multi-cibles, inhibant les récepteurs intracellulaires à activité tyrosine kinase (TK): Raf kinases, VEGFR1, 2,3, PDGFR $\alpha$  et c-KIT) impliqués dans l'angiogenèse tumorale.<sup>[8]</sup> Il est approuvé en première ligne dans le carcinome hépatocellulaire avancé et en seconde ligne dans le carcinome rénal avancé mais aussi dans d'autres types de cancers. La tolérance de cette molécule est principalement connue à travers les essais cliniques. Les effets indésirables rapportés ont été des diarrhées, une hypertension artérielle, une asthénie et des lésions cutanées touchant plus de 50 % des patients. Cette toxicité cutanée se présente le plus souvent sous la forme d'éruption, de syndrome mains-pieds, d'alopécie, de prurit, de peau sèche et d'érythème.<sup>[9]</sup> La prévalence exacte de la survenue des lésions kystiques et des perkératosiques et kérato-acanthomes n'est pas encore connue.<sup>[10]</sup>

La voie mTOR est l'une des cibles potentielles en cancérologie, de par son implication dans les phénomènes de prolifération et de survie.<sup>[11]</sup> Parmi les inhibiteurs de la voie mTOR, l'Everolimus est approuvé dans le cancer du sein métastatique hormono-résistant, les tumeurs neuro-endocrines bien différenciés non résecables et dans le carcinome rénal avancé en second ligne. Ces effets indésirables sont dominés par les troubles métaboliques, la mucite et les pneumopathies interstitielles. Une toxicité cutanée peut se manifester sous inhibiteurs de mTOR de la même façon que les autres thérapies ciblées. Ainsi, des cas de xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculo-papuleuse ont été rapportés.<sup>[12]</sup>

L'association Everolimus et Sorafénib a été évaluée dans un Essai de phase 1 chez des patients atteints d'un cancer à cellules rénales à un stade avancé, outre les toxicités conventionnelle de ces thérapies à savoir les leuco-thrombopénies, les pneumopathies et le syndrome main-pied, aucune toxicité inhabituelle n'a été observée.<sup>[13]</sup>

L'essai EVESOR est une nouvelle étude de phase 1 multiparamétrique visait à optimiser les doses/calendriers de dosage de la combinaison médicament Everolimus et Sorafénib, basée sur la modélisation/simulation (NCT01932177).<sup>[14]</sup>

A travers 4 observations cliniques issues de cette étude ainsi qu'une revue de la littérature, nous décrivons des nouveaux effets secondaires de l'association Everolimus et Sorafénib ainsi que leurs modalités de prise en charge.

## Méthodes

Nous avons effectué des recherches sur Pubmed, sur le web (science direct, Google schola. Les mots clés utilisés sont principalement Sorafénib, Evérolimus, toxicités, effets indésirables rares ou atypiques. Ainsi, ont été colligés les cas des patients traités par l'association Everolimus et Sorafénib dans le cadre de l'essai EVESOR. Ne sont retenus que les patients ayant présentés des toxicités non dites de classe après avoir éliminés les autres diagnostics différentiels.

## RESULTATS

Quatres (4) cas ont été colligés.

### Patiente 1

Il s'agit d'une patiente de 69 ans aux antécédents d'HTA depuis environ 10 ans qui a présenté une semaine après le début du traitement par SORAFENIB + EVEROLIMUS pour un cancer de l'ovaire métastatique au niveau hépatique et péritonéal en situation de rechute platino-résistante, une éruption douloureuse palmaire. Les résultats biopsiques ont retrouvé une hidradénite ecchrine neutrophilique de grade 3. Les résultats PCR, HSV cocksakie étaient négatives. Culture HSV négative. L'arrêt du traitement par EVEROLIMUS et SORAFENIB et les applications de crème à base de DERMALIBOUR, ont entraîné une résolution complètement des lésions. Voir images ci-dessus.



**Patiente 2**

Il s'agit d'une patiente de 66 ans aux antécédents arthroses du genou droit qui a présenté une anémie hémolytique survenue 2 semaines après traitement par SORAFEENIB-EVEROLIMUS dans le cadre de son cancer du pancréas métastatique au niveau hépatique. prétraité initialement par 3 lignes de chimiothérapies selon les protocoles FOLFIRINOX, FOLFOX et GEMCITABINE + CAPECITABINE. Les autres étiologies d'une anémie hémolytique (AH) ont été éliminées.

L'arrêt du traitement a permis une normalisation de l'haptoglobine ainsi que de l'hémoglobine, de la bilirubine libre, confirmant le caractère iatrogène de cette hémolyse.

**Patiente 3**

Il s'agit d'une patiente de 65 ans sans antécédents pathologiques particuliers, suivie pour un carcinome infiltrant localisé du sein traité initialement par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie. Cinq ans après elle présente une rechute métastatique osseuse avec RE à 90%, RP à 40% et Her2 positif. Elle a bénéficié d'un traitement par double blocage en première et deuxième ligne de chimiothérapie pour progression pulmonaire. La biopsie pulmonaire pour typages moléculaires n'avait pas montré de mutation AKT1. Elle a été incluse dans l'essai EVESOR. Vingt quatre après la prise de SORAFENIB elle a présenté une toxidermie de grade 3 prédominant au niveau des membres inférieurs nous obligeant à arrêter l'essai clinique. Le prélèvement biopsique montre un aspect de vacualisation de cellules basales et de la présence de rares éosinophilies dans l'infiltrat dermique qui est compatible avec une toxidermie un peu eczématiforme. L'aspect n'est pas évocateur d'un syndrome de Sweet. La présentation histologique n'est pas toutefois complètement spécifique d'une toxidermie, même si elle va plutôt dans ce sens. Elle a bien évolué sous traitement symptomatique par Diprosone et Desloratadine. Voir image ci-dessus

**Patient 4**

Il s'agit d'un patient de 60 ans aux antécédents de syndrome coronaire aigu (SCA) stenté, suivi pour

cholangiocarcinome métastatique (hépatique) traité initialement par deux lignes de chimiothérapie, une première par GEMCITABINE-CISPLATINE, et une deuxième ligne par FOLFOX puis il a progressé et il a été inclus dans l'essai EVESOR. Il a présenté une toxidermie grade 2 de type éruption cutanée sous Sorafénib.

Nous avons repris le traitement à dose réduite -2 pour EVEROLIMUS et SORAFENIB puis il a représenté les mêmes symptômes, ce qui a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Voir images ci-dessus.

**DISCUSSION**

Dans le cadre de cette étude, des nouvelles toxicités dues à l'usage du Sorafénib plus Everolimus ont émergé à savoir l'hidradénite ecchrine neutrophilique (NEH), l'anémie hémolytique (AH) et des toxidermies eczématiformes.

Nous avons trouvé après recherche sur WEB cinq articles qui parlent des toxicités liées à l'association du Sorafénib-Evérolimus.

Parallèlement à l'utilisation croissante des inhibiteurs de la multi-kinase dans le domaine du traitement du cancer, les patients et les cliniciens sont confrontés à des effets secondaires immunologiques notamment cutanés fréquents associés à l'utilisation de ces nouveaux médicaments notamment l'EVEROLIMUS et le

SORAFENIB. Les effets indésirables cutanés associés à ces médicaments sont parfois pénibles, en partie en raison de leur chronicité étant donné la durée des traitements à long terme, et peuvent entraîner une interruption du traitement. Une collaboration active entre les dermatologues et les oncologues médicaux est d'urgence nécessaire pour caractériser et traiter ces effets secondaires dermatologiques.<sup>[15]</sup>

L'étude EVESOR nous a permis de distinguer des effets immunologiques moins décrits dans la littérature. Ainsi: L'hydradénite eccrine neutrophilique (NEH) est une dermatose neutrophilique caractérisée par des papules érythémateuses parfois douloureuses siégeant sur le tronc, les extrémités et la face. Dans sa forme disséminée, elle est généralement associée à une hémopathie. Une forme palmo-plantaire pédiatrique est également décrite en dehors de tout contexte de malignité. L'aspect histologique est caractérisé par un infiltrat neutrophilique à distribution intra- et péri-eccrine associé à une dégénérescence vacuolaire et à une nécrose de la portion épithéliale sécrétrice.<sup>[16]</sup>

Le diagnostic d'une NEH est basé sur un tableau histopathologique caractérisé par la présence d'un infiltrat neutrophilique à distribution intra- et péri-eccrine au sein des pelotons glandulaires. Les canaux eccrines et les acrosyngia peuvent également être affectés. Une dégénérescence vacuolaire et une nécrose de la portion sécrétrice de l'épithélium sont associées. Une métaplasie squameuse des glandes eccrines est possible. Les glandes apocrines peuvent également être affectées.<sup>[16]</sup>

La plupart des cas rapportés d'une NEH surviennent chez des malades ayant une hémopathie maligne, notamment une leucémie aiguë dans 75% des cas. Il s'agit le plus souvent de leucémies aiguës myéloïdes en cours de chimiothérapies associant une anthracycline et/ou de la cytarabine ou après administration de facteurs de croissance comme le G-CSF. Chez ces malades souvent neutropéniques, la NEH peut être confondue avec des leucémies ou une infection. Plus rarement, la NEH est associée à une leucémie lymphoïde chronique, une maladie d'Hodgkin.<sup>[17]</sup> ou un cancer pulmonaire, mammaire, testiculaire ou un ostéosarcome. Ponctuellement, la NEH a été rapportée au cours du VIH,<sup>[18]</sup> chez l'hémodialysé pour insuffisance rénale chronique, au cours de neutropénie.<sup>[19]</sup> de la maladie de Behçet.<sup>[20]</sup> et d'infections à *Serratia marcescens*.<sup>[21]</sup> ou à *Nocardia*.<sup>[22]</sup> La NEH est également parfois considérée comme un syndrome paranéoplasique lorsqu'elle survient avant le diagnostic ou lors de la rechute de la pathologie sous-jacente [23, 24] et sa physiopathologie est mal connue.<sup>[25]</sup>

Les cas de toxidermies liées aux thérapies ciblées sont peu décrits dans la littérature et elles sont sous différentes présentations cliniques.

Les effets indésirables (EI) cutanés des inhibiteurs de mTOR (ImTOR) sont fréquents. Les éruptions sévères non acnéiformes sont rares et peu décrites. Nous rapportons un cas de toxidermie eczématiforme sévère à l'Everolimus (EVE) cliniquement évocatrice de pustulose exanthématique aiguë généralisée.<sup>[26]</sup> comparable à notre cas 3.

Les EI cutanés des ImTOR sont fréquents (aphtes, éruptions acnéiformes...). Les séries rétrospectives rapportent des rashes décrits de manière imprécise avec une fréquence variable (3—72%). L'aspect et le traitement des rares réactions sévères et non acnéiformes sont peu décrits. Nos cas font partis des peu de cas rapportant une toxidermie eczématiforme prédominant aux plis et le premier avec une atteinte pustuleuse sévère. L'EVE peut induire des toxidermies eczématiformes sévères prédominantes dans les plis à présentation pustuleuse ne contre-indiquant pas sa poursuite, sous couvert d'une réduction de sa posologie et d'une corticothérapie locale.<sup>[26]</sup>

Le Sorafénib est associé à la survenue de multiples effets secondaires cutanés incluant érythro-dysesthésie palmo-plantaire, carcinomes cutanés épithéliaux, kérato-acanthomes éruptifs, et plus rarement vascularites leucocytoclastiques, naevus éruptifs, érythème polymorphe, folliculite perforante, spinulosisme, etc. La survenue d'un psoriasis de novo a été rarement décrite tandis que l'exacerbation d'un psoriasis préexistant ou l'induction d'une forme pustuleuse inédite chez un patient atteint de psoriasis en plaques n'ont jamais rapportées. Il est par ailleurs intéressant de noter qu'un cas de rémission de psoriasis a également été observé. Les diagnostics différentiels principaux étaient une pustulose exanthématique généralisée aiguë et une pustulose sous-cornée, mais le délai d'apparition, les zones topographiques atteintes, le caractère micro-pustuleux ainsi que les antécédents étaient plus en faveur de l'exacerbation pustuleuse d'un psoriasis connu sous une forme généralisée annulaire de type Milian-Katchoura.<sup>[27]</sup>

Les effets secondaires liés à la toxidermie et à l'anémie hémolytique n'ont pas été décrites dans la littérature. Leurs physiopathologies sont méconnues.

## CONCLUSION

Les thérapies ciblées sont globalement bien tolérées. Mais malgré la connaissance de leurs effets secondaires tolérables il subsiste encore des toxicités immunologiques méconnaissables.

**Mots clés:** toxicités, thérapies ciblées, réaction immunologiques.

## REFERENCES

1. Christoffersen T. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical

- results, and unresolved issues. *Eur J Pharmacol*, 2009; 625: 6–2.
- Sébastien Faure Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2) *Actualités Pharmaceutiques*, 2015; 54: 546-57-61.
  - Bénédicte Hantraye, Nicolas Clere. Les anticorps monoclonaux *Actualités Pharmaceutiques*, 2015; 54(551): 18-21
  - Mikalsen T, Gerits N, Moens U. Inhibitors of signal transduction protein kinases as targets for cancer therapy. *Biotechnol Annual Rev*, 2006; 12: 153–223.
  - Christoffersen T. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues. *Eur J Pharmacol*, 2009; 625: 6–22.
  - S.Boutayeb et al. / Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie Biologie*, 2012; 60: 229–233.
  - Faure S. Inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual Pharm*, 2010; 498: 49–52.
  - Murphy DA, Makonnen S, Lassoued W, Feldman MD, Carter C, Lee WM. Inhibition of tumor endothelial ERK activation, angiogenesis, and tumor growth by sorafenib (BAY43-9006). *Am J Pathol*, 2006; 169: 1875—85.
  - Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 1: 16—24) (Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135: 148—53.
  - J. Autier et al. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008; 135: 148—153.
  - Thibault Brotelle, Jacques-Olivier Bay La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR: description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie *Bulletin du Cancer*, 2016; 103(1): 18-29.
  - Bénédicte Hantraye, Nicolas Clere Les inhibiteurs de mTOR *Actualités Pharmaceutiques*, 2015; 54: 551: 28-29.
  - Amato RJ, Flaherty AL, Stepankiw M. (Phase I trial of everolimus plus sorafenib for patients with advanced renal cell cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2012 Mar; 10(1): 26-31.
  - Mévidette El-Madani, Colombar, Tod et al. EVESOR, a model-based, multiparameter, Phase I trial to optimize the benefit/toxicity ratio of everolimus and sorafenib. *Preliminary Communication*.
  - Cutaneous Side Effects of Multikinase Inhibitors Used in Renal Cell Cancer May 01, By Ronald M. Bukowski, MD [1], Rober J. Motzer, MD [2], Carline Robert, MD [3], and Bernard J. Escudier, MD [4], 2007.
  - D. Salik, A. Kolivras, U. Sass, S. Huybrechts, C. Dangoisse, Hidradénite ecchrine neutrophilique palmo-plantaire avec extension généralisée chez un enfant en rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2014; 141(4).
  - Beutner KR, Packman CH, Markowitch W. Neutrophilic ecchrine hidradenitis associated with Hodgkin's disease and chemotherapy. A case report. *Arch Dermatol*, 1986; 122: 809-11.
  - Bachmeyer C, Reygagne P, Aractingi S. Recurrent neutrophilic ecchrine hidradenitis in an HIV-1-infected patient. *Dermatology*, 2000; 200: 328-30.
  - Keane FM, Munn SE, Buckley DA, Hopster D, Mufti GJ, du Vivier AW. Neutrophilic ecchrine hidradenitis in two neutropaenic patients. *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 162-5.
  - Nijsten TE, Meuleman L, Lambert J. Chronic pruritic neutrophilic ecchrine hidradenitis in a patient with Behçet's disease. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 797-800.
  - Combemale P, Faisant M, Azoulay-Petit C, Dupin M, Kanitakis J. Neutrophilic ecchrine hidradenitis secondary to infection with *Serratia marcescens*. *Br J Dermatol*, 2000; 142: 784-8.
  - Antonovich DD, Berke A, Grant-Kels JM, Fung M. Infectious ecchrine hidradenitis caused by nocardia. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 315-8.
  - Saada V, Aractingi S, Leblond V, Marinho E, Frances C, Chosidow O. Hidradénite ecchrine neutrophilique associée à une rechute de leucémie aiguë myéloblastique. *Ann Dermatol Venereol*, 1998; 125: 420-2.
  - Pierson JC, Helm TN, Taylor JS, Elston DM, Tuthill RJ. Neutrophilic ecchrine hidradenitis heralding the onset of acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol*, 1993; 129: 791-2.
  - Erro-Vincent T, Souillet al, Fouilhoux A, Kanitakis J, David L. Hidradénite ecchrine neutrophilique: forme plantaire idiopathique de l'enfant. *Arch Pediatr*, 2001; 8: 290-3.
  - A.Du-Thanh et col. Premier cas de psoriasis pustuleux annulaire généralisé sous sorafenib. *Dermatologie, université Montpellier I, CHU de Montpellier, Montpellier, France*.