

# Prise en charge du syndrome main-pied induit par le sunitinib et le sorafenib

# Contributeurs

## Groupe de travail

Dermatologie : Stéphane Barete (GH Pitié Salpêtrière, Oncorif, Paris), Nathalie Franck (CHU Cochin, Paris), M Giacchero (CHU Nice), Florence Granel (Centre Alexis Vautrin, Nancy), Vincent Sibaud (Centre Claudius Regaud), Ziad Reguiai (CHU Robert Debré, Reims).

Oncologie : Catherine Delbaldo (GHU Bichat Beaujon), Bertrand Billefont (Institut Jean Godinot, Reims), Jean-Christophe Eymard (Institut Jean Godinot, Reims), Nicolas Jovenin (Institut Jean Godinot, Reims), Jean-Baptiste Méric (CH Bligny, Briis sous Forge), Christophe Massard (IGR, Villejuif), Olivier Bouché (CHU Robert Debré, Reims), Lionel Geoffrois (Centre Alexis Vautrin, Nancy), Laure Favier (Centre Georges François Leclerc, Dijon).

Soins Infirmiers : Mme Giudicelli (CHU Nice), Elisabeth Godon (Institut Jean Godinot, Reims), Sandrine Milley (CHU Robert Debré).

Pharmacien : Jean-Baptiste Rey (Institut Jean-Godinot, Reims), Damien Parent (Institut Jean Godinot, Reims), Cyrille Di Martino (Centre Georges François Leclerc, Dijon)

## Participants aux ateliers de J2R du 01/12/2011:

Bednarek Marie, Institut Jean Godinot, Reims; Bouziani Salima, CH Pays du Gier, St Chamond; Cayeux Sylvie, CHU Amiens; Charles Cécile, Institut Jean Godinot, Reims; Di Martino Cyrille, Centre Georges François Clerc, Dijon; Favier Laure, CAFC, Dijon; Giudicelli Marie, CHU Nice; Grulg Nathalie, Institut Jean Godinot, Reims; Guerin Meyer véronique, Institut de cancérologie de l'ouest, Angers; Kalfa Eric, La marteraie, St Jorioz; Labrosse Hélène, Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes; Marquez Stéphanie, polyclinique de l'ormeau, Tarbes; Merlin Patrick, CH Verdun; milley Sandrine, CHU Reims; Poli Florence, CH Chambéry; Slimano Florian, CHU Reims; Thomas Amélie, CH Verdun; Virginie-Theresa Karine, Fort de France; Zannetti Alain, CHG Cholet.

## Méthodologie

- Recherche bibliographique :
    - Pubmed : mots clés MESH Sorafenib, sunitinib, Hand Foot syndrome
    - « Hand Foot Skin reaction or Hand–Foot Syndrome » plus fréquent
    - Congrès de cancérologie : ASCO et ESMO
    - Congrès de dermatologie : JPD
  - Absence d'essai comparatif randomisé = pas de grade A
- **Avis d'expert et retour d'expérience**

**La conduite du traitement oncologique n'est pas abordée dans ce référentiel**

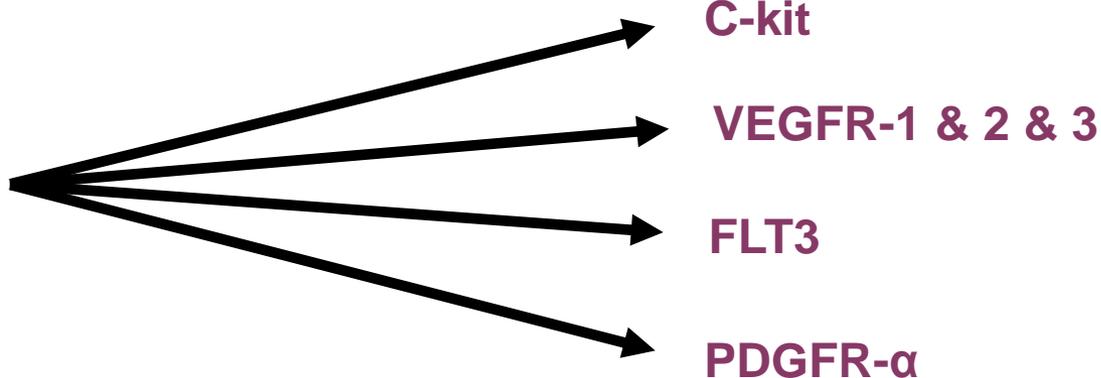
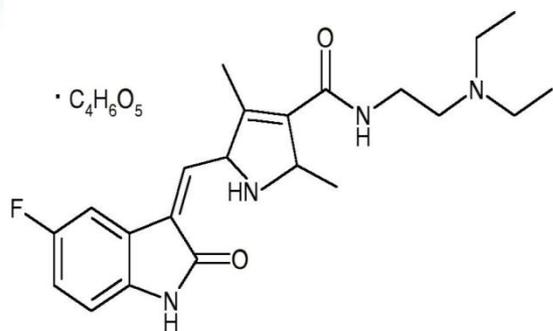
# Les molécules

## Sunitinib et Sorafenib

# Sunitinib (SUTENT®)

**Inhibiteur**

**Protéines à activité tyrosine kinase**

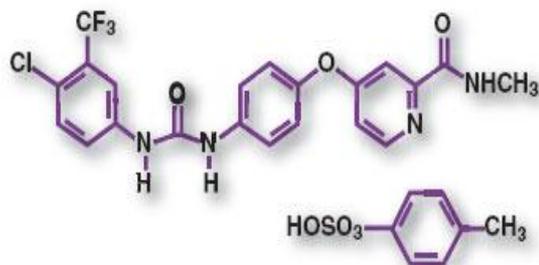


- Administration orale
- Posologie 50 mg par jour,
- 4 semaines de traitement 2 semaines de repos
- Métabolisme hépatique: CYP450 isoforme 3 A 4
- Cmax : 6 à 12 h & liaison protéines plasmatiques > 90 %
- Demi-vie: 40 à 60 heures
- Métabolite actif : 80 à 110 heures
- Indication : cancer du rein métastatique, GIST, tumeurs neuroendocrine du pancréas

# Sorafenib (NEXAVAR®)

Inhibiteur

Protéines à activité tyrosine kinase



Sorafenib Tosylate (Nexavar)

RAF kinase

VEGFR-1 & 2 & 3

C-kit

PDGFR- $\alpha$

- Administration orale quotidienne sans interruption
- Posologie : 400 mg 2 fois par jour à distance des repas
- Métabolisme hépatique: CYP 3A4, UGT 1A9
- Cmax = 3 à 12 h
- 1/2 vie : 25 à 48 h
- Indication : cancer du rein métastatique, hépatocarcinome

# Le syndrome main-pied Induit par Sunitinib & Sorafénib

## Définition

- Réaction inflammatoire des paumes et/ou des plantes
- habituellement douloureuse
- Évolution quasi constante vers
  - une hyperkératose
  - circonscrite par un halo inflammatoire
  - sur des points de pression ou de frictions.
- Synonyme: syndrome érythrodysesthésie palmoplantaire

## Hyperkératose circonscrite digitale et plantaire sur zone de pressions ou d'appuis



## Diagnostic positif

- Exposition au sorafénib ou sunitinib
- Hyperkératose en regard des points de pression
- Erythème et œdème voire bulles localisées
- Evolution par phases, rythmée selon le schéma d'exposition à la drogue
- Réversibilité à l'interruption des traitements

(demi-vie courte)

## Diagnostic différentiel



Collection Dr Sibaud

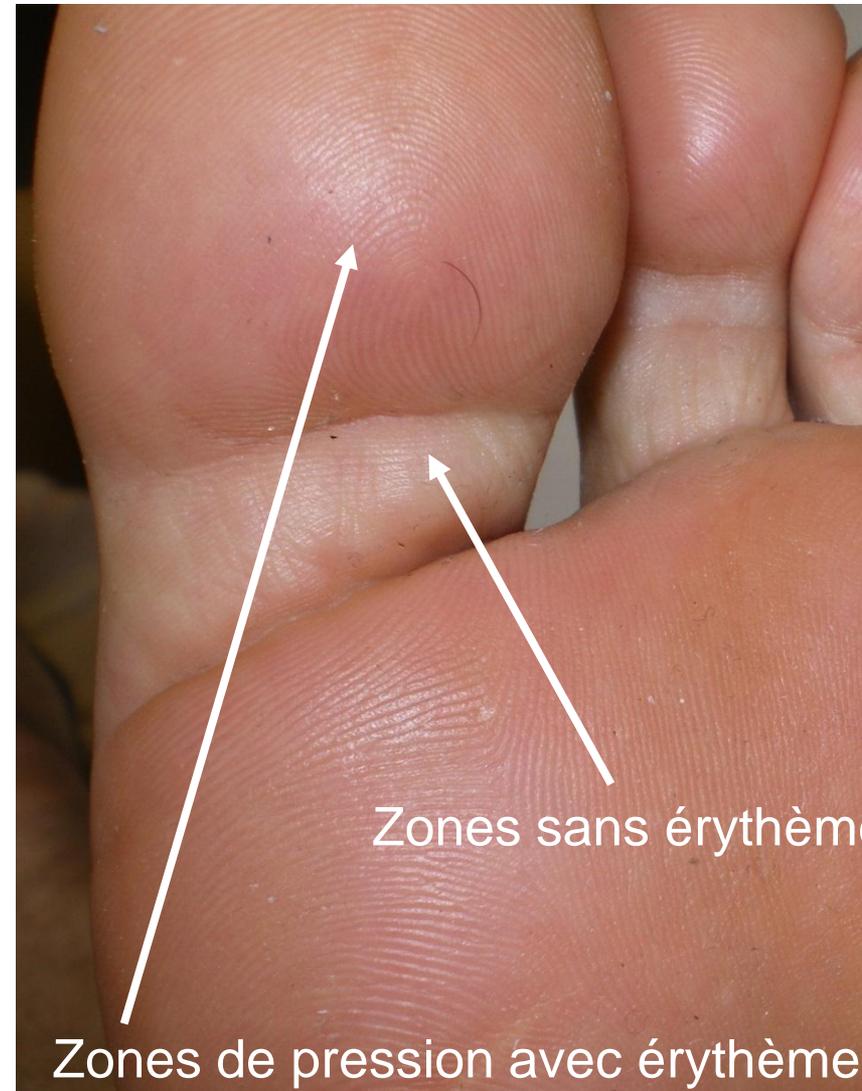
- ➔ syndrome acral observé avec (capécitabine, 5-FU, cytarabine et doxorubicine liposomale)
- ➔ atteinte érythémateuse diffuse et œdémateuse, sans zones blanches et contexte de chimiothérapie

## Temps-Incidence

- Survient le plus souvent dans le premier mois
- Dans les essais de phase III selon grade du CTCAE
  - Sorafénib : tous grades 30% dont 9 % de grade 3
  - Sunitinib : tous grades 19 % dont 5,5 % de grade 3

## ○ Phase initiale (durée de la phase < 7 jours)

- ✓ Délai d'apparition variable : 1 à plusieurs semaines
- ✓ Lésion : érythème potentiellement douloureux
- ✓ Signes fonctionnels précoces :
  - dysesthésies
  - sensations de brûlures
- ✓ Localisations :
  - zones de frictions et les points de pressions cutanés
  - régions palmaires et/ou plantaires, pulpes doigts et orteils



## Phase d'état (durée de 7 à 15 jours)

### **Hyperkératose :**

- Epaissement épidermique jaunâtre et infiltré
- Circonscrite par un halo inflammatoire
- Sur les zones de pressions ou de frictions
- +/- douloureuse.



## Phase d'état (hyperkératosique)

- ✓ Autres présentations cliniques :
  - ✓ bulles talons et mains
  - ✓ hyperkératose épaisse, douloureuse sans halo inflammatoire
  - ✓ Hyperkératose avec fissures douloureuses, des zones de flexion des doigts (face palmaire des IPP) et des talons.
- ✓ Evolution par poussées successives avec hyperkératose
- ✓ Intensité est modulée par les traitements dermatologiques



## Phase Tardive (au-delà de 15 jours): renouvellement épidermique sous-jacent

Desquamation parfois en lambeau ou fragmentées adhérentes, donnant parfois un aspect craquelé



## Echelle d'évaluation du NCI-CTC (V4) et National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

### Skin and subcutaneous tissue disorders

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-

Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet.

Prise en compte de l'impact sur la qualité de vie

→ DLQI

→ HFS-14

→ Skindex-16

# Moyens thérapeutiques

## Moyens médicamenteux

- Crèmes émoullientes : DEXERYL®, COLD CREAM® ...
- Crèmes cicatrisantes : AVIBON®, BIAFINE® ...
- Préparation cicatrisante réalisée par la pharmacien
- Dermocorticoïdes :
  - Fort (Diprosone®)
  - Très fort (Derموال® ou Diprolène®)
- Kératolytiques sous surveillance du dermatologue
  - à base d'acide salicylique (AKERAT-S®) ou Vaseline Salicylée 30%
  - à base d'urée concentrée : (Xérial 50 extrême®)

## Mesures associées

- Soins de pédicure
  - déterSION douce des plaques d'hyperkératose en dehors des phases inflammatoire
- Protection des zones de frictions : orthèses siliconées
- Répartition des ponts de pression : semelles orthopédiques
- Bains de mains et de pieds tièdes de 15 minutes
- Antalgiques en fonction de l'intensité des douleurs
- Toilette savon surgras

## Information du patient

- Port de chaussures larges, ni synthétique, ni en plastique
- Port de semelles absorbantes à base de gel ou de mousse
- Chaussettes en coton
  
- Eviter station debout et marche prolongées
- Eviter activités engendrant une friction ou une pression sur la peau (comme tenir des outils ou jouer d'un instrument de musique)
  
- Signes devant amener à consulter (rougeur, chaleur, gêne, douleur)
  
- Réversibilité à l'arrêt du traitement oncologique
  
- Délai moyen de survenu
  
- Grades de sévérités
  
- Conduite à tenir : prévention et le traitement précoce
  
- Coordonnées IDE (libéral et hospitalier)/oncologue/dermatologue/pharmacien officine et hospitalier, podologue/pédicure

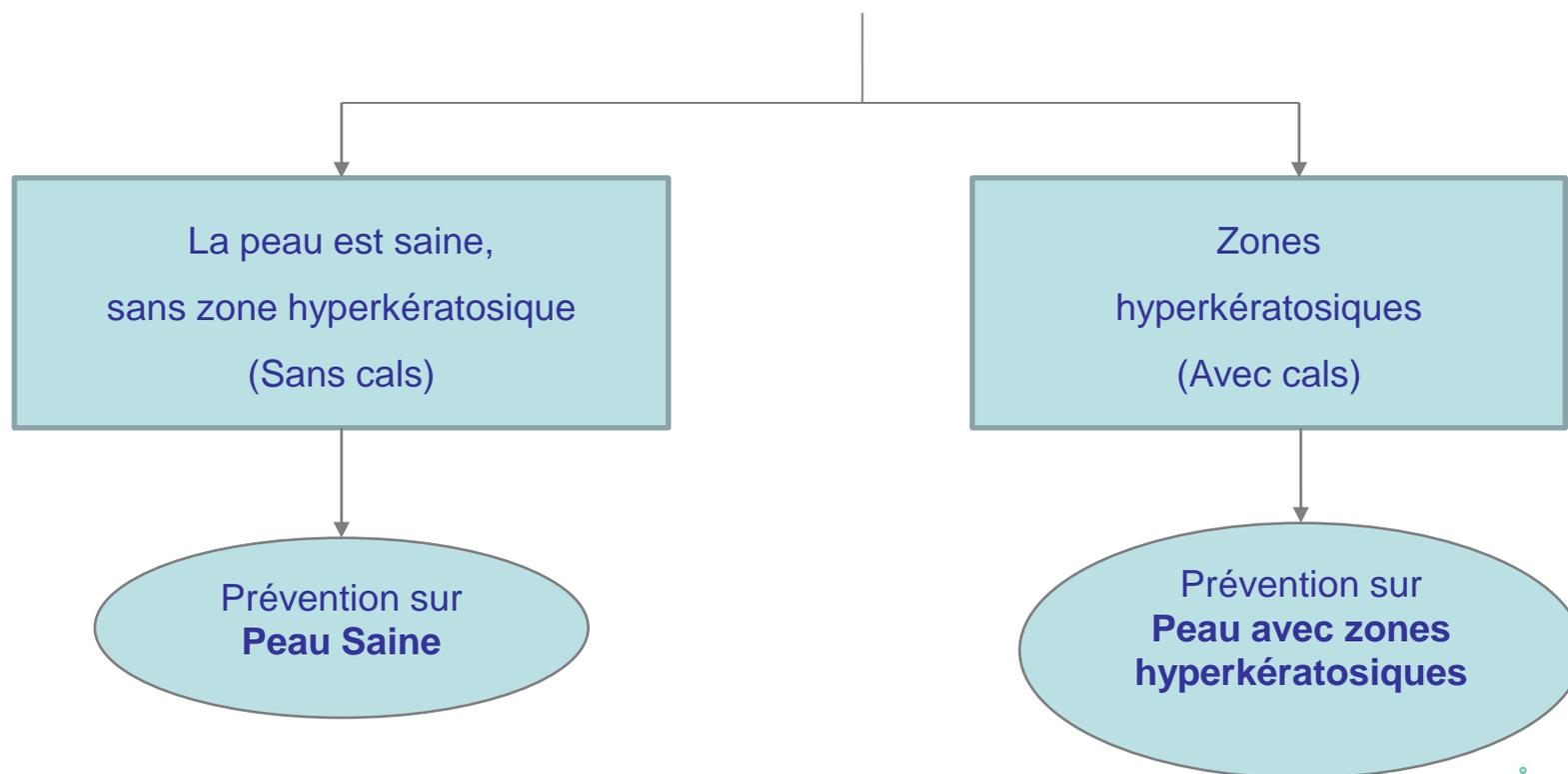
# Mise en oeuvre

# Prévention

Evaluation et information avant le début du traitement

Evaluation cutanée de l'état des mains et des pieds

Evaluation de la douleur et des gênes éventuelles



# Prévention

Peau saine et pas de trouble de la statique plantaire

Peau avec zones hyperkératosiques ou trouble de la statique plantaire

## Consultation pédicure/podologue

- Repérer zones de frottement et d'hyper appui du pied
- Ablation mécanique douce
- Semelles absorbantes à base de gel ou de mousse
- Semelles orthopédiques de décharge

Toilette bi quotidienne avec un pain surgras, gels douche dermatologique sans savon en pharmacie parapharmacie et grandes surfaces...)

Maintien d'une hydratation cutanée suffisante par une application bi quotidienne de :  
- DEXERYL (250 g), LIPIKAR BAUME AP (400 ml), XEMOSE CERAT...

# Prise en charge à la phase initiale

## Phase initiale

### Préconisation (s)

- Crèmes émollientes : DEXERYL<sup>®</sup>, COLD CREAM<sup>®</sup> ...
  - Crèmes cicatrisantes : AVIBON<sup>®</sup>, BIAFINE<sup>®</sup> ...
  - Préparation cicatrisante réalisée par la pharmacien
  - Dermocorticoïdes :
    - fort type Diprosone<sup>®</sup> pommade / ou très fort type Dermoval<sup>®</sup>, Diprolène<sup>®</sup>
    - 1 à 2 app. / j sur l'érythème → amélioration puis ↘ sur une semaine.
  - Mesures associées (bains tièdes +++)
- page 20

 Association alternée des topiques dans la journée

# Prise en charge à la phase d'état

## Phase d'état

### Préconisation (s)

- **Crèmes émoullientes** : DEXERYL®, COLD CREAM®...
- **Dermocorticoïdes** : fort ou très fort
  - une à deux applications par jours jusqu'à amélioration sans dépasser 3 semaines (sans avis dermatologique)
  - décroissance sur une semaine
- **Topiques cicatrisants**
  - à base de vitamine A (Avibon®)
  - au beurre de karité (Cicaplast Baume B5®)
- **Mesures associées** (Bains de pieds tièdes) ➡ page 20
- **Kératolytiques** ( sur hyperkératose) (👉 sous surveillance dermatologue)
  - à base d'acide salicylique
    - AKERAT-S® localisée (formes modérées)
    - Vaseline Salicylée 30% (formes sévères)
  - à base d'urée concentrée
    - Xérial 50 extrême® (formes sévères), utilisation possible sous occlusion (sous film alimentaire plastifié pour les pieds, soit sous pansement Mepilex® au silicone) la nuit pendant 3 jours

# Prise en charge à la phase tardive

## Phase tardive

### Préconisation (s)

- Crème émolliente
- Bains tièdes
- Consultations podologues, soins de pédicure

## Bibliographie

- Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), <http://ctep.cancer.gov>
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-PI-fr.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sunitinib/H-690-PI-fr.pdf>
- Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4.
- Beldner M, Jacobson M, Burges GE et al. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. Oncologist 2007;12:1178-82
- S. Barete, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009
- Blanchet B, Billemont B, **Barete S**, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, Francès C, Knebelmann B, Goldwasser F. **Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. Expert Opin Drug Saf.** 2010 Mar;9(2):275-87. Review.
- Autier J, Mateus C, Wechsler J et al. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. Ann Dermatol Vénereol 2008;135:148-53.
- Yang CH, Chuang CK, Hsieh JJ, Chang JWC. Targeted therapy and hand-foot skin reaction in advanced renal cell carcinoma. Expert Opin Drug Saf 2010 ; 9 : 459-70.
- V Sibaud et al, Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques, Bulletin du cancer (in press)
- V Sibaud et al; HFS-14, a Specific Quality of Life Scale Developed for Patients Suffering from Hand-Foot Syndrome, The Oncologist (in press)
- Sibaud V, Chevreau C. Manifestations dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. In : Sibaud V, Robert C, editors. Manifestations cutanées des thérapies ciblées anticancéreuses : une nouvelle dermatologie. Toulouse : Privat, 2010, p. 41-59.
- P Guyot-Caquelin et al, Evaluation d'une information pour prévenir et prendre en charge les réactions mains-pieds secondaire au traitement anti-angiogéniques, Annales de dermatologie et vénérologie (2011,138, 565)
- Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. Ann Dermatol Vénereol 2008 ; 1 : 16-24.
- Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. Br J Dermatol 2008 ; 158 : 592-6.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500.
- Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot syndrome skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Oncologist 2008 ; 13 : 1001-11.
- Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). Oncologist 2009 ; 14 : 291-302.
- Sibaud V, Delord J, Chevreau C. Sorafenib-induced hand foot skin reaction: a Koebner phenomenon? Target Oncol 2009 ; 4 : 307- 10.