

# Impact des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées sur la qualité de vie. Résultats d'une étude pilote longitudinale

## *Impact of cutaneous toxicities associated with targeted therapies on quality of life. Results of a longitudinal exploratory study*

Cécile Charles<sup>1,2</sup>, Serge Sultan<sup>3</sup>, Catherine Bungener<sup>1</sup>, Christina Mateus<sup>4</sup>, Émilie Lanoy<sup>5</sup>, Sarah Dauchy<sup>2</sup>, Michèle Verschoore<sup>6</sup>, Caroline Robert<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, institut de psychologie, laboratoire de psychopathologie et processus de santé - EA 4057 - IUPDP, 71, avenue Édouard-Vaillant, 92100 Boulogne, France

<sup>2</sup> Institut de cancérologie Gustave-Roussy, unité de psycho-oncologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

<cecile.charles@igr.fr>

<sup>3</sup> Université de Montréal, département de psychologie, bureau C348, CP 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

<sup>4</sup> Institut de cancérologie Gustave-Roussy, service de dermatologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

<sup>5</sup> Institut de cancérologie Gustave-Roussy, service de biostatistique et d'épidémiologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

<sup>6</sup> L'Oréal recherche et innovation, 25-29, quai Aulagnier, 92665 Asnières-sur-Seine, France

Article reçu le 26 avril 2012,  
accepté le 10 octobre 2012

Tirés à part : C. Charles

Pour citer cet article : Charles C, Sultan S, Bungener C, Mateus C, Lanoy É, Dauchy S, Verschoore M, Robert C. Impact des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées sur la qualité de vie. Résultats d'une étude pilote longitudinale. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 213-22.

doi : 10.1684/bdc.2013.1709.

**Résumé.** Les thérapies ciblées représentent un réel progrès dans le traitement du cancer en termes de contrôle tumoral et d'espérance de vie. Ces traitements entraînent, cependant, de nombreux effets secondaires systémiques, en particulier des atteintes dermatologiques extrêmement fréquentes et variées. Très peu de données sont actuellement disponibles quant aux retentissements de ces symptômes sur la qualité de vie des patients, en particulier en ce qui concerne les aspects psychologiques et sociaux. Nous avons donc souhaité les évaluer afin de pouvoir proposer des mesures préventives et/ou curatives adaptées. Vingt-sept patients ont participé aux deux temps d'évaluation d'une première phase d'étude longitudinale et quantitative, en remplissant à l'inclusion, puis un mois après, un livret de questionnaires psychologiques. Ces patients étaient majoritairement des hommes suivis pour un cancer pulmonaire, digestif ou cutané, en situation métastatique. La survenue des symptômes dermatologiques chez 22 d'entre eux s'est associée pour une majorité à une dégradation de la qualité de vie, se caractérisant surtout par une gêne à la réalisation des tâches domestiques et des loisirs, et par une atteinte du fonctionnement social. Aucun impact direct sur l'état émotionnel n'a, en revanche, été noté. Ces résultats

**Abstract.** Targeted therapies represent a promising option in cancer treatment, which have shown tumor control and patients survival benefits. But these drugs have systemic side effects, in particular frequent and various cutaneous effects. Few data have been published about the impact of these symptoms on patients' quality of life, particularly for psychological and social aspects. That is why we wished to evaluate this impact in order to propose a preventive management and optimize patients' care. Twenty-seven patients participated in both evaluation times of a longitudinal quantitative pilot study. They completed the same set of psychological questionnaires before taking treatment and 30 days after. Patients were mainly men with a metastatic lung, digestive or cutaneous cancer. Analyses showed that dermatological symptoms in 22 patients were associated for a majority of them with a decrease of quality of life, characterized by difficulties in houseworks and leisure activities, and a social functioning impairment. Adverse skin events did not seem to affect emotional state. These results must be confirmed by further investigations in a larger-scale prospective research. ▲

doivent être confirmés par la poursuite à plus grande échelle d'un suivi prospectif des patients soignés par thérapie ciblée. ▲

**Mots clés :** cancer, thérapies ciblées, toxicités cutanées, qualité de vie

**Key words:** cancer, targeted therapies, skin toxicities, quality of life

## Introduction

Le développement des thérapies ciblées, à l'exemple des anti-*epidermal growth factor receptor* (EGFR), constitue un tournant en oncologie en termes de personnalisation des traitements [1]. À la différence de la chimiothérapie « classique » dont l'action est de bloquer certains mécanismes communs à la plupart des proliférations malignes, les thérapies ciblées agissent sur des anomalies moléculaires identifiées comme à l'origine de la prolifération tumorale et caractéristiques d'une forme de cellules cancéreuses [2]. Ces traitements se révèlent donc très prometteurs en termes d'efficacité clinique et d'espérance de vie prolongée.

Bien que dites « ciblées », ces thérapeutiques entraînent des effets secondaires systémiques. Parmi ces effets indésirables, les atteintes dermatologiques sont extrêmement fréquentes. Elles peuvent selon les molécules concerner jusqu'à 90 % des patients et apparaître tant au niveau de la peau (éruptions « acnéiformes », xérose, érythème, desquamation, prurit, syndrome main-pied), que des phanères (ongles – paronychies, granulomes pyogéniques, hémorragies sous-unguéales ; modification du système pileux – dépigmentation et transformation de la texture des cheveux, trichomégalie, alopecie, hypertrichose) [3-5]. Les toxicités observées se distinguent de celles plus connues dans le cadre des chimiothérapies classiques en raison, notamment, de leur variété et de leur expression clinique, assez spécifique [6]. Il arrive, par ailleurs, que ces symptômes deviennent chroniques et entraînent des modifications physiques notables [5, 7]. À ce titre, les thérapies ciblées viennent renouveler les questionnements autour de la prise en charge des effets secondaires dermatologiques.

Ces symptômes ont, notamment, des conséquences sur :

- l'adhésion aux traitements et leur bon déroulement. La sévérité des symptômes entraîne parfois l'interruption temporaire, voire définitive, du médicament [7-10]. Le traitement ne peut alors être mené aux doses potentiellement efficaces ou jusqu'à son terme, ce qui compromet la pleine obtention du bénéfice thérapeutique attendu [11] ;
- la qualité de vie des patients. Que ce soit dans le domaine du cancer ou non, la présence d'affections dermatologiques visibles a été identifiée comme facteur

source de mal-être physique et psychologique, avec des répercussions sociales (alopécie [12] ; psoriasis [13] ; eczéma [14] ; etc.).

La fréquence et l'intensité de ces retentissements demeurent toutefois difficiles à estimer [15, 16]. D'une part, la pratique médicale quotidienne apporte des informations limitées : la plupart des patients rencontrés en consultation font en effet peu état de leur vécu et la sévérité objective des troubles ne peut être tenue pour indicateur de l'importance que ces symptômes prendront pour chacun d'entre eux [17-19]. D'autre part, très peu d'études ont jusqu'à présent été réalisées à ce sujet, les agents ciblés restant d'introduction récente. Ainsi, seules huit études ressortent du croisement des bases de données PubMed, Medline, Scopus et PsycInfo (*tableau 1*) [7, 10, 20-25]. L'ensemble des études montre une dégradation de la qualité de vie avec l'apparition des toxicités cutanées, en particulier sur le plan du confort physique. Il semble qu'un lien étroit existe entre la sévérité des symptômes et l'altération de la qualité de vie, avec une dégradation plus importante pour des toxicités de grade 2 et 3, que pour celles de grade 1 [11, 21, 22, 24, 25]. La littérature suggère que l'importance et les répercussions psychosociales des effets secondaires dermatologiques demeurent certainement sous-estimées [5, 8, 9, 20]. Le manque de données, tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif, rend ainsi l'approfondissement des investigations essentiel pour préciser les problématiques rencontrées et proposer aux patients des prises en charge adaptées.

Depuis 2010, des travaux de recherche ont été entrepris à l'institut de cancérologie Gustave-Roussy (IGR). Ces travaux associent investigations médicales et psychologiques. La partie médicale vise :

- à mieux connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des symptômes dermatologiques induits par les thérapies ciblées ;
- à évaluer l'efficacité des traitements symptomatiques et l'impact des mesures préventives sur l'apparition de ces effets secondaires.

La partie psychologique a pour objectif d'évaluer le retentissement des toxicités cutanées sur la qualité de vie et, plus particulièrement, ce qui concerne les répercussions psychosociales. Le présent article rend compte des résultats psychologiques d'une première phase d'étude menée entre septembre 2010 et septembre 2011.

**Tableau 1.** Recensement des études portant sur les retentissements des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées sur la qualité de vie (QdV) et l'état émotionnel.

Étude	Design	Échantillon	Traitements	Outils	Résultats
Wagner et Lacouture, 2007 [20]	Transversale Quantitative et qualitative	<i>n</i> = 20 Âge moyen = 57 Cancers divers	Erlotinib Cétuximab	NCI-CTCAE Questionnaire <i>ad hoc</i> Entretiens	Retentissement des toxicités cutanées d'ordre physique, fonctionnel, émotionnel et social Impact majeur sur le confort physique, impact social plus modéré
Huggins <i>et al.</i> , 2008 [21]	Transversale Quantitative	<i>n</i> = 11 Âge moyen = 59,4 Cancer non précisé	Sorafénib Sunitinib	NCI-CTCAE V3.0 Skindex-16	Retentissements majeurs dans les domaines physique (douleur, irritation) et émotionnel Corrélation entre perturbation de l'état émotionnel et importance des symptômes physiques perçus Corrélation entre dégradation de la QdV et sévérité des symptômes
Lacouture <i>et al.</i> , 2008 [11]	Prospective Quantitative	<i>n</i> = 12 Âge moyen = 56,5 Cancers du rein et hépatique	Sorafénib Sunitinib	NCI-CTCAE V3.0 Skindex-16	<i>Baseline</i> : sévérité des symptômes $\geq$ grade 3 pour 75 % des patients Après la mise en place du traitement dermatologique : diminution significative de la sévérité des symptômes ( $\leq$ grade 2 pour 100 % des patients) et de l'impact sur la QdV
Osio <i>et al.</i> , 2009 [7]	Rétrospective Quantitative	<i>n</i> = 16 Âge moyen = 62 Cancers du poumon et colorectal	Erlotinib Cétuximab Panitumumab	NCI-CTCAE V3.0 DLQI	Impact des symptômes sur la QdV estimé de « modéré » à « très important » pour 37,5 % des patients
Joshi <i>et al.</i> , 2010 [22]	Rétrospective Quantitative	<i>n</i> = 67 Âge moyen = 59,1 Cancer non précisé	Erlotinib Cétuximab Lapatinib Panitumumab Géfitinib	NCI-CTCAE V3.0 Skindex-16	Impact majeur sur l'état émotionnel Corrélation entre dégradation de la QdV et sévérité des symptômes
Lacouture <i>et al.</i> , 2010 [10]	Prospective Quantitative Randomisée	<i>n</i> = 95 Cancer colorectal	Panitumumab ( $\pm$ irinotécan/ folfiri)	DLQI	Meilleure QdV à 3 semaines pour le groupe avec traitements préventifs des toxicités cutanées que le groupe sans
Romito <i>et al.</i> , 2010 [24]	Transversale Quantitative	<i>n</i> = 80 Âge moyen = 59 Cancer colorectal	Cétuximab ( $\pm$ irinotécan/ oxaliplatine)	NCI-CTCAE V2.0 FACT-C PDI Évitement social	Impact majeur sur le bien-être physique : corrélation entre dégradation de la QdV et rash cutané Détresse psychologique chez 41 % des patients : absence de corrélation entre détresse psychologique et rash cutané Absence de corrélation entre évitement social et rash cutané, mais corrélation significative avec dégradation de la QdV
Sibaud <i>et al.</i> , 2011 [25]	Transversale Quantitative	<i>n</i> = 43 Âge moyen = 57	Chimiothérapie ( <i>n</i> = 22) Thérapies ciblées ( <i>n</i> = 13) Combinaison ( <i>n</i> = 8)	NCI-CTCAE V3.0 DLQI Skindex -16 SF-12 HFS-14	Validation en français du HFS-14, outil sensible : lien entre l'intensité de la dégradation de la QdV et la sévérité du syndrome main-pied ; dégradation de la QdV plus importante lorsque l'atteinte concerne les mains et les pieds, que lorsque qu'elle concerne isolément les mains ou les pieds

NCI-CTCAE : classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ; DLQI : Dermatology Life Quality Index ; HFS-14 : *hand-foot syndrome-14*.

## Méthode

### Objectifs

Cette première phase d'étude, prospective, longitudinale et quantitative, visait à préparer la mise en place du projet de recherche biomédicale, en s'appuyant sur une pratique d'usage en dermatologie à l'IGR, à savoir l'évaluation systématique de la qualité de vie et l'établissement d'un compte rendu informatique standardisé (*case report form* [CRF]), dans le cadre des consultations dédiées à la prise en charge des effets secondaires dermatologiques associés aux traitements anticancéreux.

### Procédure

L'inclusion a été proposée sur une durée d'un an par les oncologues prescripteurs aux patients majeurs francophones suivis à l'IGR pour un cancer pulmonaire, digestif, dermatologique ou thyroïdien, informés de leur diagnostic, lors de la consultation précédant l'instauration du traitement par thérapie ciblée. À cette occasion, l'oncologue exposait les buts et les modalités de la recherche. Les patients acceptant de participer confirmaient leur accord par la signature d'un formulaire de consentement. Ils rencontraient le jour même pour une première évaluation l'un des dermatologues qui leur remettait un livret de questionnaires (j0). Une seconde consultation de dermatologie avec remise des mêmes échelles était programmée un mois plus tard (j30). Ce délai a été choisi parce qu'il correspond au délai d'apparition moyen des toxicités cutanées. Les patients remplissaient seuls leurs questionnaires au cours des temps d'attentes à l'IGR. Ils les remettaient ensuite au secrétariat de dermatologie. La sortie de l'étude avant son terme pouvait être décidée à l'initiative du patient ou à celle de l'équipe soignante par nécessité d'arrêter le traitement ciblé.

### Outils

Les données médicales, directement recueillies auprès des médecins, comprenaient :

- sur le plan carcinologique, le diagnostic (intitulé et date), le stade de la maladie au moment de l'inclusion, l'état de santé général du patient (classification OMS), les traitements anticancéreux antérieurs et actuels, l'évolution de la maladie sous traitement ciblé ;
  - sur le plan dermatologique, le CRF spécifique qui détaillait les symptômes présentés, en précisant la nature et la localisation des lésions élémentaires, la sévérité des troubles selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE V4.0) [26].
- Le livret de questionnaires comportait :

- un questionnaire sociodémographique : âge, sexe, état civil, nombre et âge des enfants, niveau d'étude, activité actuelle, dernière profession exercée ;
- le Dermatology Life Quality Index (DLQI) [27], autoquestionnaire à dix items évaluant le retentissement des problèmes de peau sur la qualité de vie des patients selon une échelle de type Likert en quatre points. De récentes études menées en oncologie ont montré que cette échelle constituait un outil intéressant, sensible et valide, pour mesurer spécifiquement l'impact des symptômes dermatologiques associés aux thérapies ciblées, bien qu'initialement destinée aux affections dermatologiques non cancéreuses [7, 10, 25]. Le score total s'étend de 0 à 30. Un score élevé traduit un impact important des symptômes dermatologiques sur la qualité de vie. Les seuils retenus pour cette étude correspondent à ceux employés par Augustin et al. [28] : 0-1 : absence d'impact ; 2-5 : impact faible ; 6-10 : impact modéré ; 11-20 : impact important ; 21-30 : impact très important ;
- le Profile Of Mood States (POMS) [29], autoquestionnaire à 65 items évaluant l'état émotionnel selon une échelle de type Likert en cinq points et à partir de sept dimensions : anxiété-tension, colère-hostilité, confusion-perplexité, dépression-découragement, fatigue-inertie, vigueur-activité, relations interpersonnelles. Plus les scores des cinq premières dimensions sont élevés, plus les ressentis d'anxiété, de colère, de confusion, de dépression et de fatigue sont présents et intenses. Plus les scores aux deux dernières dimensions sont élevés, plus les patients se sentent vigoureux et ouverts aux autres. Un score global complète ces dimensions, il indique un fort niveau de détresse psychique lorsqu'il est élevé ;
- le Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [30], autoquestionnaire évaluant la sévérité de la symptomatologie dépressive à partir de 21 items selon une échelle de type Likert en quatre points. Son contenu suit de très près les critères retenus par le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – révision 4* (DSM-IV) pour l'évaluation diagnostique de la dépression [31]. Les seuils employés pour cette étude correspondent à ceux validés par Beck et al. [30] : 0-13 : symptomatologie dépressive absente ; 14-19 : symptomatologie dépressive légère ; 20-28 : symptomatologie dépressive modérée ; 29-63 : symptomatologie dépressive sévère. Ces trois échelles ont été validées en langue française. Nous avons décidé de ne pas inclure à ce livret d'échelle de qualité de vie générale, dans la mesure où une majorité de patients participait à un protocole d'essai et devait remplir dans ce cadre ce type d'autoquestionnaire.

### Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS 14.0 :

- analyses descriptives et transversales, dans un premier temps, pour chacune des variables considérées à j0 et à j30. Pour le POMS, les scores moyens obtenus à chacune des dimensions ont été rapportés sur une échelle de 1 à 5 ; leur conformité aux moyennes théoriques connues (moyenne théorique de 3 ou moyennes issues de publications) a été testée pour faciliter leur interprétation, en l'absence d'étalonnage (test *t* de Student) ;
- analyse différentielle des données entre j0 et j30 effectuée au moyen du test *t* de Student apparié. La taille d'effet observée a été mesurée par le calcul du *d* de Cohen ;
- analyses des associations entre variables médicales/sociodémographiques et variables dépendantes à j30 par le test *t* de Student et le coefficient *r* de Bravais-Pearson ;
- analyse des corrélations entre l'évolution des scores émotionnels et l'évolution de la qualité de vie de j0 à j30, puis entre ces variations (qualité de vie, variables émotionnelles) et les données sociodémographiques et médicales. Les évolutions ont été considérées de manière absolue et relative. Le nombre réduit de patients ( $n = 27$ ) et de corrélations significatives justifie que nous ayons limité nos investigations à des procédures bivariées.

## Résultats

Durant l'année d'inclusion, 58 patients ont accepté de participer à l'étude. Le nombre de patients auxquels l'étude pilote a été proposée, comme le nombre et les motifs de refus n'ont pu être établis (informations uniquement connues des oncologues et non colligées par ces derniers dans le cadre de la phase pilote). L'ensemble des 58 patients inclus a répondu au premier questionnaire (j0), mais seuls 27 d'entre eux ont rempli le second à j30. Les caractéristiques médicales et sociodémographiques de ces 27 patients sont très similaires à celles des 31 patients qui ont uniquement complété le premier temps d'évaluation (absence de différence significative). Les raisons de la perte d'effectif étaient indépendantes de l'apparition ou de l'absence de symptômes dermatologiques, survenus dans des proportions assez identiques parmi ces deux groupes (81 % pour  $n = 27$ , 77 % pour  $n = 31$ ). Ces raisons seront reprises en discussion. Les résultats présentés ci-dessous concernent uniquement les 27 patients qui ont complété les deux temps d'évaluation.

### Données médicales et sociodémographiques

La description des caractéristiques médicales et sociodémographiques de l'échantillon ( $n = 27$ ) est résumée dans les *tableaux 2* et *3*.

**Tableau 2.** Données médicales.

Variables médicales	n (%)
<i>Site</i>	
Mélanome	14 (52)
Poumon	7 (26)
Digestif	4 (15)
Thyroïde	2 (7)
<i>Traitements</i>	
Monothérapies	
Inhibiteur de l'EGFR	2 (7)
Inhibiteur du VEGFR	2 (7)
Inhibiteur de la voie Raf/MEK	5 (19)
Inhibiteur de BRAF	8 (30)
Associations	
Inhibiteur de l'EGFR et du VEGFR	2 (7)
Autres avec inhibiteur de l'EGFR	8 (30)
<i>Délai diagnostique moyen (mois)</i>	
	46 (1-143)
<i>Métastases</i>	
	22 (82)
<i>Traitements reçus</i>	
Chimiothérapie	21 (78)
Chirurgie	18 (67)
Radiothérapie	4 (15)
<i>Inclusion dans un protocole</i>	
Dont phase I	11 (58)

EGFR : *epidermal growth factor receptor*.

**Tableau 3.** Données sociodémographiques.

Variables sociodémographiques	n (%)
<i>Âge moyen en années (écart type)</i>	
	51 (12,6)
<i>Sexe</i>	
Hommes	20 (74)
Femmes	7 (26)
<i>État civil</i>	
En couple	22 (82)
Célibataire	5 (18)
<i>Enfant</i>	
Avec	19 (70)
Sans	8 (30)
<i>Activité actuelle</i>	
En activité	6 (22)
En arrêt de travail	9 (33)
À la retraite	10 (37)
Autre	2 (8)
<i>Dernière activité professionnelle (CSP)</i>	
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	3 (11)
Cadres, professions intellectuelles	5 (19)
Professions intermédiaires (enseignement, santé, social)	6 (22)
Employés	9 (33)
Autres	4 (15)
<i>Niveau d'études</i>	
Inférieur au baccalauréat ou équivalent	13 (48)
Supérieur au baccalauréat ou équivalent	14 (52)

### Qualité de vie un mois après instauration du traitement ciblé (DLQI)

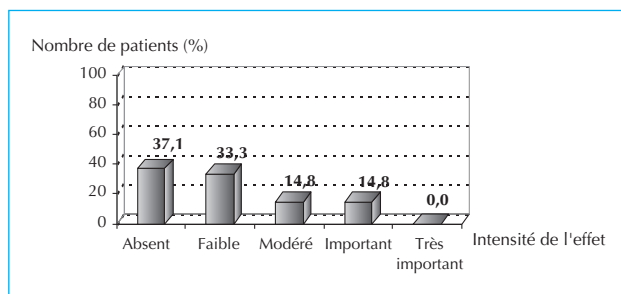
Parmi les 27 patients qui ont répondu aux deux temps d'évaluation, 22 (81,5 %) ont présenté des effets secondaires dermatologiques dans le mois qui a suivi le début

**Tableau 4.** Principales atteintes dermatologiques présentées par les patients à j0 et j30 ( $n=27$ ).

	j0		j30	
	n*	%	n*	%
<i>Patients présentant des signes de toxicités cutanées</i>	7	25,9	22	81,5
Érythème (grade 1)	1	3,7	5	18,5
Folliculite				
Grade 1	2	7,4	11	40,7
Grade 2	0	0	2	7,4
Grade 3	0	0	1	3,7
Xérose				
Grade 1	0	0	5	18,5
Grade 2	1	3,7	0	0
Alopécie				
Grade 1	1	3,7	2	7,4
Grade 2	0	0	1	3,7
Photosensibilité				
Grade 1	1	3,7	2	7,4
Grade 2	0	0	1	3,7
Mucite				
Grade 1	1	3,7	0	0
Grade 2	0	0	2	7,4
Syndrome main-pied				
Grade 1	1	3,7	3	11,1
Grade 2	0	0	1	3,7
Anomalie des ongles	2	7,4	4	14,8
Anomalie des poils	2	7,4	2	7,4
Prurit	0	0	3	11,1

n\* : nombre de patients concernés.

de leur traitement par thérapie ciblée, essentiellement caractérisés par l'apparition d'une folliculite et/ou d'un érythème et/ou d'une xérose de grade 1 (tableau 4). Sur ces 22 patients, 17 (77 %) ont considéré que leurs problèmes de peau avaient eu une incidence sur leur qualité de vie. Leur score de qualité de vie moyen était de 4,67 (écart type de 5,34), ce qui indiquait que globalement l'impact des symptômes dermatologiques sur la qualité de vie était faible. Huit patients sur 17 (47 %) ont néanmoins rapporté un effet qualifié de modéré à important de ces symptômes sur leur qualité de vie (figure 1). La comparaison des scores moyens au DLQI entre j0 (2) et j30 (4,67) montrait une dégradation significative de la qualité de vie ( $p < 0,05$ )



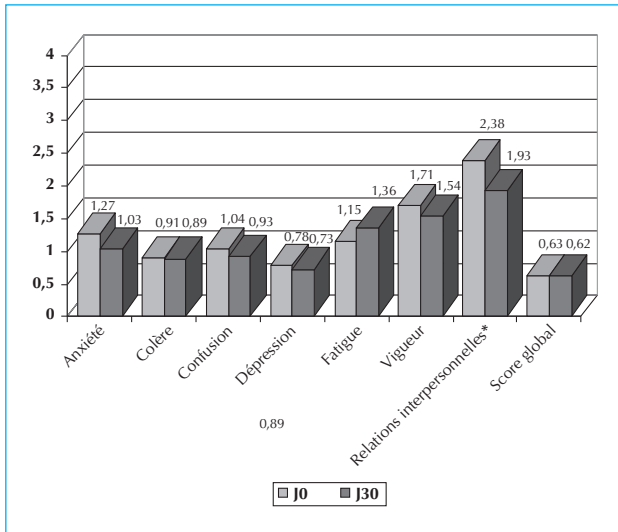
**Figure 1.** Impact des problèmes de peau sur la qualité de vie à j30 ( $n=27$ ).

mais de faible importance (taille d'effet  $< 0,2$ ). À j30, les domaines d'activité les plus touchés (pour plus de deux tiers des patients) étaient la gestion des tâches domestiques (ex. : faire des courses, s'occuper du ménage) et les loisirs. À j30, la qualité de vie n'était corrélée à aucune des variables sociodémographiques ou médicales, ni à aucune des variables émotionnelles évaluées à j0 et j30.

### État émotionnel un mois après instauration du traitement ciblé (POMS)

Concernant le POMS, la moyenne des scores émotionnels (niveau de détresse psychique globale, dimensions anxiété, dépression, colère, perplexité), rapportés sur une échelle de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement), pour l'ensemble de l'échantillon ( $n=27$ ), ne dépassait jamais 1,5, et ce aux deux temps d'évaluation. Ces scores moyens témoignaient globalement d'un très faible niveau de détresse psychique, et plus spécifiquement de faibles niveaux d'anxiété, de dépression, de colère et de perplexité, aussi bien à l'instauration du traitement qu'un mois après. La fatigue rapportée se situait également à un faible niveau (figure 2).

La comparaison des scores moyens entre j0 et j30 au POMS montrait une différence significative uniquement pour la dimension « relations interpersonnelles » ( $p < 0,05$ ) ; la diminution moyenne des scores était



**Figure 2.** Évolution des scores émotionnels du Profile Of Mood States (POMS) entre j0 et j30 ( $n=27$ ). Signification de l'échelle numérique : 0 : « pas du tout » ; 1 : « un peu » ; 2 : « modérément » ; 3 : « beaucoup » ; 4 : « extrêmement » ; \* : significativité de la différence entre moyennes observées à j0 et à j30 ;  $p < 0,05$ .

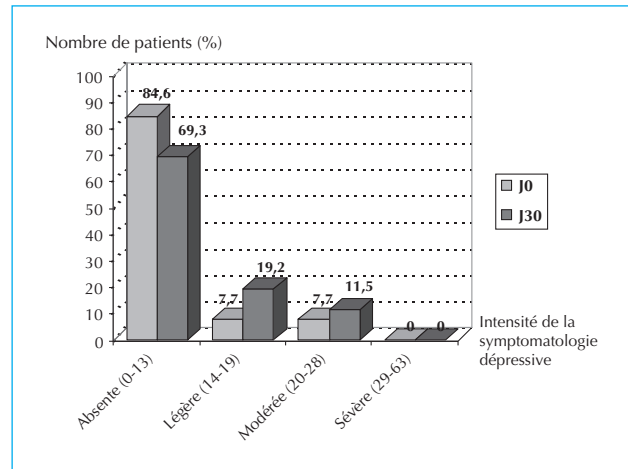
d'importance faible (taille d'effet  $< 0,2$ ) (figure 2). Ce résultat témoignait d'une moindre ouverture aux autres un mois après l'instauration du traitement par thérapie ciblée. Cette diminution du sentiment d'ouverture relationnelle n'était corrélée à aucune des variations des autres composantes émotionnelles ou de la qualité de vie entre j0 et j30, ni à aucune des variables sociodémographiques et médicales.

### Symptomatologie dépressive un mois après instauration du traitement ciblé (BDI-II)

Un mois après l'instauration du traitement par thérapie ciblée, les résultats du BDI-II pour l'ensemble de l'échantillon ( $n=27$ ) montraient que plus des deux tiers des patients ne présentent pas de symptomatologie dépressive. Près de 12 %, en revanche, rapportaient des symptômes dépressifs d'intensité modérée (figure 3). La différence des scores moyens à j0 (8,85) et j30 (9,38) n'était statistiquement pas significative. Mais le changement observé dans la répartition des patients selon les seuils apparaissait lui significatif (test  $\chi^2$  de Mc Nemar ;  $p < 0,001$ ) : il y avait plus de patients qui présentaient une symptomatologie dépressive d'intensité légère et modérée à j30 ( $n=8$ ) qu'à j0 ( $n=4$ ). L'intensité de la symptomatologie dépressive, comme son évolution, n'étaient corrélées à aucune des variables sociodémographiques et médicales ou de qualité de vie.

## Discussion

Une première phase d'étude longitudinale et quantitative a montré à partir des évaluations complétées par



**Figure 3.** Évolution de la symptomatologie dépressive (Beck Depression Inventory-II [BDI-II]) entre j0 et j30 ( $n=26$ ).

27 patients à j0 et j30 que l'apparition de toxicités cutanées chez 22 d'entre eux (81,5 %), un mois après le début de leur traitement, s'est accompagnée pour une large majorité d'une altération de la qualité de vie, avec en particulier une incidence sur la gestion des tâches domestiques et la réalisation des loisirs. Ces données sont en cohérence avec celles antérieurement rapportées par la littérature [20-24], et plus particulièrement avec les résultats obtenus à partir du DLQI [7, 10, 25]. La survenue des symptômes dermatologiques n'a, en revanche, pas semblé affecter les patients sur le plan émotionnel. En effet, considérées de manière globale, les variations émotionnelles observées pouvaient être qualifiées de mineures et de non significatives. Ces résultats contrastent avec ceux publiés par les équipes de Wagner [20], de Huggins [21] et de Joshi [22], qui ont mis en évidence un retentissement majeur des toxicités cutanées sur le vécu émotionnel. La comparaison des résultats demeure toutefois limitée dans la mesure où ces études étaient transversales, portaient sur des échantillons de taille non comparable et qu'elles ont eu recours à des instruments de mesure différents. Les données de Wagner et Lacouture étaient issues d'entretiens [20], celles de Huggins *et al.* [21] et de Joshi *et al.* [22] résultaient du Skindex-16, autoquestionnaire qui intègre l'état émotionnel à une évaluation de la qualité de vie en plusieurs dimensions, sans permettre par conséquent d'évaluer les émotions ou l'humeur de manière aussi spécifique que le POMS ou le BDI-II. La relative stabilité émotionnelle constatée dans notre étude pourrait s'expliquer par deux hypothèses.

Une première hypothèse tiendrait aux particularités du contexte médical dans lequel apparaissent les symptômes dermatologiques, qui conjuguées auraient un effet de sécurisation des patients. L'aspect innovant du traitement, d'une part, en ouvrant un nouvel espoir, favoriserait un regain d'optimisme qui permettrait de faire taire, au moins pour un temps, les inquiétudes

liées à l'avenir. La surveillance médicale rapprochée, d'autre part, soit du fait de l'inclusion dans un protocole d'essai thérapeutique, soit du fait du suivi dermatologique, créerait les conditions d'un soutien régulier, efficace et contenant. Le fait, par ailleurs, que les symptômes dermatologiques aient été anticipés, mais aussi d'une certaine façon attendus et qu'ils soient effectivement apparus, transformerait en partie le caractère « indésirable » des toxicités cutanées en phénomène rassurant, chez des patients confrontés à une importante incertitude quant à l'efficacité de leur traitement. Le double aspect de concordance (ce qui était annoncé est arrivé) et de cohérence (ce qui est survenu a du sens, en rejoignant les explications données par le médecin au sujet des effets secondaires du traitement) pourrait contribuer à réduire le caractère imprévisible des événements à venir et donnerait indirectement une certaine lisibilité sur le futur et l'évolution de la maladie ; ce qui expliquerait que les effets secondaires cutanés ne soient pas nécessairement associés à une souffrance psychologique.

Une seconde hypothèse serait liée au rapprochement dans le temps des deux évaluations, espacées de seulement un mois. Ce délai a été choisi parce qu'il correspondait au délai moyen d'apparition des toxicités cutanées, mais constituait également une limite de l'étude dans la mesure où il offrait finalement peu de recul aux patients pour témoigner de difficultés émotionnelles qui auraient pu apparaître ou se majorer à plus long terme.

Un troisième résultat notable de notre étude a été le changement significatif observé dans la sphère sociale, avec une diminution du sentiment d'ouverture aux autres. Ce constat rejoint les témoignages des patients sous anti-EGFR recueillis par l'équipe de Wagner [20], qui révélaient un retrait des activités sociales en raison de préoccupations relatives à l'apparence et aux réactions des autres. Il fait également écho aux données, plus nombreuses, issues de l'étude des maladies de peau chroniques (psoriasis, eczéma, vitiligo, etc.) qui ont signalé l'incidence majeure des affections dermatologiques visibles sur le fonctionnement social [14, 32, 33].

Ce résultat soulève une autre interrogation quant à l'absence précédemment évoquée de réaction émotionnelle. Les difficultés relationnelles s'associent en effet souvent à des difficultés émotionnelles, soit parce que les problèmes rencontrés dans la relation à l'autre ont des répercussions sur l'état psychologique, soit parce que, à l'inverse, le trouble émotionnel se traduit dans certains cas par une atteinte du fonctionnement social. La survenue d'un changement sur le plan relationnel, alors que l'état émotionnel est resté stable, pourrait nous orienter vers cette seconde situation, en questionnant la possibilité que les patients aient été émotionnellement plus affectés par leurs symptômes

dermatologiques que ce qu'ils ont pu en dire. Des raisons attenantes au contexte social et médical, telles que l'omniprésence de l'injonction « il faut avoir le moral pour guérir » et la peur de la stigmatisation sociale (association de la dépression à de la faiblesse, à un manque de volonté, par exemple), expliqueraient qu'il soit dans ce cadre plus aisé pour certains patients de témoigner de difficultés avec les autres, plutôt que de reconnaître un franc repli sur soi, davantage évocateur d'une symptomatologie anxieuse ou dépressive [34].

## Limites et originalité de l'étude

Le caractère pilote de l'étude explique certaines des limites du travail présenté. La petite taille de l'échantillon n'a permis qu'une utilisation limitée des outils statistiques, sans pouvoir approfondir les investigations, et justifie que nous ne généralisons pas les résultats obtenus. La perte importante en termes d'effectif entre j0 et j30 tient essentiellement à la fragilité des patients inclus, qui parvenus à un stade avancé de leur maladie ont pu rapidement développer des complications ou se dégrader du fait d'une accélération de la progression tumorale (14 patients), ainsi qu'à la rapidité avec laquelle de nombreux patients sont sortis du protocole d'essai thérapeutique dans le cadre duquel l'étude exploratoire leur avait été proposée (17 patients).

L'existence d'un biais de sélection constitue une seconde limite, dans la mesure où l'inclusion dans l'étude n'a pas été proposée de manière systématique et continue par les oncologues à l'ensemble des patients allant débiter un traitement par thérapie ciblée. Il est très vraisemblable que des facteurs tels que l'état général des patients, leur motivation, les affinités entre soignants et soignés, aient influencé le recrutement des patients. Nous ne connaissons pas, par ailleurs, les éventuels motifs de refus et ne sommes pas en mesure de déterminer si les caractéristiques, notamment médicales et sociodémographiques des patients ayant refusé l'étude, sont comparables à celles des patients inclus. L'échantillon ainsi constitué n'est donc pas entièrement représentatif de la population dont il est issu.

Tenant compte de ces limites, le projet de recherche biomédicale actuellement en cours de déploiement à l'IGR à plus grande échelle prévoit la répétition d'évaluations à distance, qui permettront de mieux saisir l'impact psychologique des symptômes dermatologiques dans la durée.

Le travail accompli trouve, néanmoins, son intérêt et son originalité sur trois points :

– la problématique clinique : les thérapies ciblées restent d'introduction récente. L'étude de leurs effets thérapeutiques mais aussi secondaires connaît un plein essor, mais les données publiées au sujet de la prise en



charge et des retentissements des toxicités associées à ces nouveaux traitements demeurent encore limitées ;

- l'approche longitudinale : peu représentée parmi les études réalisées sur le sujet, elle permet de dégager des évolutions en tenant compte des particularités du contexte psychologique et médical dans lequel a été instauré le traitement ciblé ;
- les caractéristiques de l'échantillon : majoritairement masculin, avec des patients métastatiques, en relativement bon état général et participant à un protocole d'essai, alors qu'une majorité d'études en oncologie portent sur des femmes traitées pour un premier cancer du sein non métastatique. En ce sens, l'étude apporte un éclairage sur la spécificité du vécu émotionnel de cette population peu étudiée.

## Retombées cliniques attendues

Même s'il demande à être confirmé à plus grande échelle, le changement observé sur le plan social doit inviter les praticiens et les chercheurs à intégrer de manière systématique la dimension relationnelle à l'évaluation des retentissements des toxicités cutanées, comme le proposent des outils tels que le DLQI [7, 10, 25], le Skindex-16 [11, 21, 22, 25] ou le Hand-Foot Syndrome-14 [25], dont la pertinence d'emploi et la validité ont déjà été prouvées dans le cadre des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées. La saillance d'une diminution du sentiment d'ouverture aux autres, alors que l'état émotionnel apparaît relativement stable, doit également inciter à questionner davantage cette modification de la relation à l'autre, pour mieux comprendre tant ce qu'elle représente en soi pour les patients (isolement, évitement du contact, etc.), que ce qu'elle pourrait révéler comme autre atteinte (état émotionnel, image du corps, estime de soi, etc.). Il serait dans ce cadre intéressant de proposer une réponse pluriprofessionnelle qui viserait à comprendre la ou les raison(s) de cette moindre disponibilité, voire d'un possible retrait par rapport à l'autre (ex. : fatigue, irritabilité, apparence physique modifiée, ne pas avoir envie de parler de soi, peur de devoir parler de la maladie ou de ne pas savoir comment répondre aux questions de l'entourage, etc.) ; à proposer une aide adaptée à la nature des difficultés identifiées (ex. : dermatologique si problèmes de peau trop envahissants, esthétique si apparence source de gêne et stigmatisante, thérapeutique de groupe si perte d'assurance, etc.) ; tout autant qu'à évaluer une éventuelle symptomatologie dépressive, puisque le repli sur soi appartient à la constellation dépressive, et à mettre en place si besoin un suivi psychologique ou psychiatrique.

## Conclusion

Les données recueillies au cours de cette étude pilote ont montré que la survenue des symptômes dermatologiques était contemporaine pour une majorité de

patients d'une dégradation de la qualité de vie, exprimée comme une gêne à la réalisation des tâches domestiques et des loisirs. Aucun changement significatif n'a été, en revanche, observé sur le plan émotionnel. Une des explications retenues pour expliquer cette constance a été l'effet de sécurisation lié à certains facteurs relatifs au contexte de soin et au caractère tant prévisible qu'attendu des symptômes. La diminution notable du sentiment d'ouverture aux autres, en témoignant d'une atteinte du fonctionnement social, nous a toutefois amené à questionner l'existence d'une dynamique émotionnelle plus affectée qu'elle n'est apparue. Ce constat d'une modification dans la relation à l'autre devrait inciter les praticiens à intégrer en systématique la dimension relationnelle à l'évaluation du retentissement sur la qualité de vie des toxicités cutanées associées aux traitements par thérapie ciblée.

Ces résultats, ainsi que les limites identifiées, auront servi de point de départ au projet de recherche biomédicale actuellement en cours de déploiement au sein de l'IGR. À l'appui d'une approche quantitative (auto-questionnaires) et qualitative (entretiens semi-directifs), cette étude visera à déterminer à un, trois et six mois, ce que précisément l'apparition des symptômes dermatologiques modifie dans le vécu émotionnel, dans la relation au corps et à l'autre. L'objectif clinique serait qu'à partir de la connaissance acquise des facteurs pouvant vulnérabiliser le patient ou au contraire le préserver face à l'apparition des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées, nous puissions être en mesure de mieux repérer en consultations les patients qui nécessiteraient un accompagnement renforcé (médical, psychologique, social, esthétique, etc.) le temps de leur traitement. ▼

**Remerciements.** Aux patients, aux oncologues prescripteurs, au Dr Routier, au Dr Maksimovic, au Dr Thomas, au Pr Baran, à M. Thuillier, au Dr Wechsler, au laboratoire L'Oréal, Mme Le Brat, M. Celebic, aux secrétaires du service de dermatologie de l'IGR, très impliqués dans cette recherche.

**Conflits d'intérêts :** M. Verschoore est salariée des laboratoires L'Oréal.

## Références

1. Institut national du cancer. *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010*. Collection Rapports et Synthèses (récupéré du site de l'institut, section Expertises-Publications : <http://www.e-cancer.fr>).
2. André T. Thérapies ciblées en cancérologie. Une terminologie ambiguë. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 391-2.
3. 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 Venerol* 2008 ; 1 : 16-24.
4. Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 401-10.
5. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 491-500.

6. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Cancer* 2006 ; 6 : 803-12.
7. Osio A, Mateus C, Soria JC, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 515-21.
8. Lacouture ME. Insights into the pathophysiology and management of dermatologic toxicities to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Cancer Nurs* 2007 ; 30 : S17-26.
9. Lacouture ME, Basti S, Patel J, III AB. The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR Inhibitors. *J Support Oncol* 2006 ; 4 : 236-8.
10. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. 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.
11. Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008 ; 13 : 1001-11.
12. Cartwright T, Edean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *Br J Dermatol* 2009 ; 160 : 1034-9.
13. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CEM, Main CJ. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perception, coping and alexithymia. *Br J Clin Psychol* 2002 ; 41 : 157-74.
14. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, et al. Atopic dermatitis is associated with decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002 ; 41 : 151-8.
15. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol* 2010 ; 8 : 149-61.
16. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009 ; 60 : 299-305.
17. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 280-4.
18. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2009 ; 160 : 815-22.
19. Thuné-Boyle ICV, Myers LB, Newman SP. The role of illness beliefs, treatment beliefs, and perceived severity of symptoms in explaining distress in cancer patients during chemotherapy treatment. *Behav Med* 2006 ; 32 : 19-29.
20. Wagner LI, Lacouture ME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. *Oncology* 2007 ; 21 : 34-6.
21. Huggins RH, Kuzel TM, Anderson RT, West DP, Lacouture ME. Hand foot skin reaction (HFSR) by the multikinase inhibitors (MKIs) sorafenib and sunitinib: impact on quality of life (QoL). *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 155.
22. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010 ; 15 : 3916-23.
23. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1955-61.
24. Romito F, Giuliani F, Cormio C, Tullipani C, Mattioli V, Colucci G. Psychological effects of cetuximab-induced cutaneous rash in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2010 ; 18 : 329-34.
25. Sibaud V, Dalenc F, Chevreau C, et al. HFS-14, a specific quality of life scale developed for patients suffering from hand-foot syndrome. *Oncologist* 2011 ; 98 : 1221-9.
26. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE V4.0), 29 mai 2009 (site Internet). Consultable sur : [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).
27. Finlay AY, Coles E. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 236-44.
28. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008 ; 216 : 366-72.
29. Cayrou S, Dickès P, Dolbeault S. Version française du Profile Of Mood States (POMS-f). *J Ther Comportementale Cogn* 2003 ; 13 : 83-8.
30. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX : Psychological Corporation, 1996.
31. American Psychiatric Association (APA). *DSM-IV-TR manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : texte révisé*. Paris : Masson, 2000.
32. de la Ménardière H, Reich M, Vanlemmens L. Repérage, clinique et évaluation de la dépression en oncologie : collaboration psychiatre, psychologue et cancérologue. *Psychooncologie* 2010 ; 4 : 250-5.
33. Basra MKA, Finlay AY. The family impact of skin diseases: the greater patient concept. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 929-37.
34. Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther* 2008 ; 21 : 54-9.