

Prise en charge des toxicités cutanées des thérapies dirigées contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique : revue de la littérature

Management of cutaneous toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors : a review

K. Mestdagh^{1,2}, W. Fink^{1,2,3}, A. Hendlisz⁴, M. Heenen¹ et P. Vereecken^{1,2,5}

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, ²Département interhospitalier de Dermatologie des C.H.U. Brugmann, C.H.U. Saint-Pierre et H.U.D.E.R.F., ³Klinische Kooperationseinheit Dermato-Onkologie (dkfz) an der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Mannheim, ⁴Unité d'Oncologie Digestive, Clinique d'Oncologie Médicale, Institut J. Bordet, ⁵Clinique d'Oncologie Médicale, Institut J. Bordet

RESUME

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides. Son inactivation entraîne un effet inhibiteur sur la croissance et la dissémination des cellules tumorales. Il représente donc une cible attractive pour le traitement de certains cancers. Plusieurs molécules ont déjà été enregistrées tandis que d'autres sont toujours en cours d'évaluation. Des effets secondaires d'ordre dermatologique, le plus souvent sous forme de rash cutané qui peut être sévère et invalidant, sont fréquemment observés lors de l'administration de ces thérapies ciblées. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'apparition de ces effets cutanés sont méconnus. De plus, une corrélation entre l'importance du rash et la réponse de la tumeur a pu être démontrée dans certaines études. Si ce lien s'avère réel, le rash pourrait être utilisé comme marqueur de l'activité anti-tumorale.

Nous présenterons dans cette revue de littérature une synthèse des présentations cliniques et de la prise en charge thérapeutique des effets cutanés des thérapies ciblées anti-EGFR.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 552-8

ABSTRACT

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in many solid tumors. Its inactivation has an inhibitory effect on the growth and spread of the tumoral cells. It therefore represents an attractive target to treat different cancers. Several molecules have already been registered while others are still under evaluation. One of the common side effects of these therapies is the development of cutaneous toxicities, more precisely a cutaneous rash, sometimes major and distressing. The physiopathology of these cutaneous side effects is poorly understood. Moreover a correlation between the severity of the rash and the tumoral response has been demonstrated in some studies. If this link is confirmed, the rash could be used as a marker for the anti-tumoral activity. This review will summarize the clinical presentations and the current recommendations for the management of cutaneous toxicities induced by EGFR inhibitors.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 552-8

Key words : acneiform eruption, epidermal growth factor receptor, rash, EGFR inhibitors

INTRODUCTION

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est un membre de la famille des

récepteurs erbB. Ces récepteurs sont exprimés à différents niveaux dans toutes les cellules d'origine épithéliale. Cette famille comprend des molécules homologues (erbB2 ou HER2, erbB3, erbB4)^{1,2}. L'EGFR

est une glycoprotéine transmembranaire composée d'un domaine extramembranaire, d'un domaine lipophile transmembranaire, et d'un domaine intracellulaire tyrosine kinase (TK)¹⁻⁴. Les ligands de l'EGFR sont l'EGF, le TGF α , l'amphiregulin, l'epiregulin, l'heparin binding EGF et la β cellulin¹.

La liaison du ligand au domaine extracellulaire entraîne une dimérisation du récepteur (formation d'homodimères ou d'hétérodimères avec d'autres récepteurs de la même famille). Il s'ensuit une autophosphorylation du domaine tyrosine. Différentes cascades d'événements intracellulaires sont ensuite activées et aboutissent à la prolifération, la croissance, la différenciation et la survie cellulaire. L'EGFR joue également un rôle dans l'adhésion et la motilité des cellules, ainsi que dans le processus d'angiogenèse¹⁻⁴ (figure 1). La surexpression de l'EGFR au niveau de certaines tumeurs et la haute fréquence d'anomalies de ses voies de signalisation ont été incriminées comme facteurs de résistance à la chimiothérapie classique, classant ces tumeurs en mauvais pronostic^{2,5-8}.

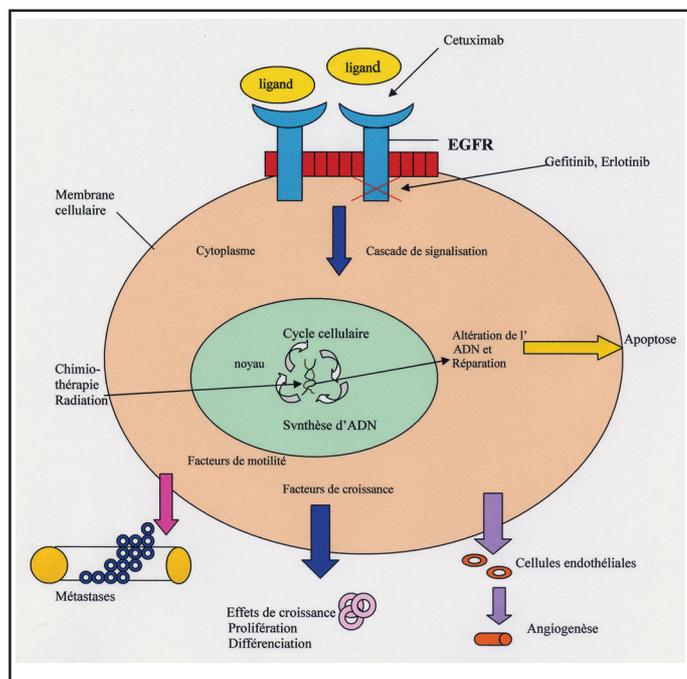


Figure 1 : Effets des récepteurs du facteur de croissance épidermique activés et modes d'action des molécules anti-EGFR.

Deux classes de molécules ciblant l'EGFR sont actuellement disponibles. D'une part, les anticorps monoclonaux (cetuximab ou Erbitux®) actuellement approuvés en 3^{ème} ligne pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, soit en monothérapie, soit en association avec l'irinotecan en cas de résistance à ce dernier, d'autre part, les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur (gefitinib ou Iressa®, erlotinib ou Tarceva®), approuvés dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) localement avancé ou métastatique exprimant l'EGFR, réfractaire aux chimiothérapies classiques. Le panitumumab (Vectibix®) a été plus récemment accepté

pour la même indication que le cetuximab⁷⁻⁹. Le gefitinib a toutefois été retiré du marché suite à 2 études cliniques ne démontrant pas de bénéfice en termes de survie⁴. Ces molécules, ainsi que d'autres appartenant aux mêmes classes, sont en cours d'évaluation dans le cadre du traitement de tumeurs variées.

TOXICITE CUTANEE

L'EGFR est fortement exprimé dans les kératinocytes de la membrane basale de l'épiderme, et à un moindre niveau dans les glandes eccrines et sébacées, dans la partie externe de la gaine de la racine des follicules pileux^{2,4,6}.

Au niveau cutané, il a pour fonctions de stimuler la prolifération des kératinocytes, assurer leur survie et leur motilité, réguler leur différenciation et favoriser la guérison des plaies^{2,6}.

Il est donc assez compréhensible que les thérapies anti-EGFR provoquent une toxicité cutanée, de façon systématique mais avec un aspect et une importance variables (*rash*, xérose, atteintes unguéales, atteintes du follicule pileux, etc.) (figure 2).

Une échelle a été élaborée par la *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) (tableau 1) afin de permettre aux cliniciens de classer les lésions et d'adapter leur prise en charge^{4,6,8,10}.

RASH CUTANE

Une éruption cutanée, souvent qualifiée à tort d'acné, apparaît chez 53 à 100 % des patients traités⁶. Les lésions élémentaires généralement décrites sont des papules folliculaires érythémateuses, prurigineuses, évoluant en pustules. Elles peuvent également former un *rash* maculo-érythémateux diffus, se présenter sous l'aspect de télangiectasies ou de lésions érythémato-papuleuses inflammatoires du visage de type dermatite séborrhéique^{6,11}. On ne retrouve ni comédons ni nodules ou kystes, ce qui distingue cette éruption de l'acné classique^{4,6,10-14}. Cette toxicité est généralement bien tolérée mais peut être à l'origine de réductions de doses voire d'arrêts provisoires ou définitifs de traitement. Le *rash* apparaît typiquement au niveau de la face (régions péri-orificielles), du cou, des épaules, du tronc supérieur, et plus rarement sur le scalp, les membres et les fesses^{4,11,12}. Les paumes et plantes sont épargnées⁶. Les biopsies et les cultures sont souvent stériles mais une surinfection par le staphylocoque doré est toutefois possible^{4,6,8}.

L'étude anatomopathologique met en évidence un infiltrat inflammatoire mononucléé modéré du derme superficiel autour d'*infundibula* folliculaires dilatés par des bouchons de kératine. La couche cornée est plus fine et perd son aspect en filet de *basket*. L'index apoptotique est augmenté et la baisse du marquage à l'anticorps anti-ki67 témoigne d'une diminution de la prolifération des kératinocytes^{4,6,13}.



Figure 2 : Manifestations dermatologiques chez des patients traités par cetuximab : éruption papulo-pustuleuse facio-tronculaire avant traitement (1, 2, 3, 4) et après 6 semaines de tétracyclines (5) ; folliculite de la barbe impétiginisée (6) ; ulcérations buccales (7).

Tableau 1 : Classification des toxicités cutanées induites par les anti-EGFR selon la *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, version 3.0 (NCI CTCAE).
AVJ : activités de vie journalière.

Effet secondaire	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Atteinte des ongles	Koilonychie, changements de coloration, déformations	Perte partielle ou complète de l'ongle, douleur du lit de l'ongle	Interfère avec les AVJ	-	-
Photosensibilité	Erythème non douloureux	Erythème douloureux	Interfère avec les AVJ	-	-
Prurit	Léger ou localisé	Intense ou étendu	Intense ou étendu, interfère avec les AVJ	Dermatite généralisée, exfoliative, ulcérateuse ou bulleuse	Décès
Rash/ desquamation	Maculaire ou papulaire ou érythème sans symptômes associés	Eruption maculaire ou papulaire, érythème prurigineux ou associé à d'autres symptômes. Desquamation localisée ou autres lésions couvrant moins de 50 % de la surface corporelle	Erythrodermie généralisée ou éruption maculaire, papulaire ou pustuleuse. Desquamation couvrant plus de 50 % de la surface corporelle. Rash accompagné de douleur, défiguration, ulcérations ou desquamation	-	Décès

Le *rash* apparaît généralement dans les quelques jours qui suivent le début du traitement. Son intensité est maximale vers la 2^{ème} semaine^{4,6,9,14}. Les lésions s'améliorent quelques semaines après l'arrêt de la thérapie^{6,10}. La résolution peut être spontanée, même sans interruption du traitement oncologique^{4,6,8,10,14}. L'intensité du *rash* serait dose-dépendante, c'est-à-dire corrélée au taux plasmatique de la molécule^{4,6,9,14,15}. Cette hypothèse est toutefois controversée étant donné qu'un tiers des patients recevant la dose maximale tolérée ne développent pas d'éruption cutanée, ce qui pourrait être expliqué par des différences pharmacocinétiques interindividuelles⁴.

Physiopathologie

Le mécanisme d'apparition de ces lésions est à l'heure actuelle méconnu. Il serait lié à la capacité du patient à développer une réaction inflammatoire en réponse aux changements cellulaires induits par les inhibiteurs des anti-EGFR^{1,4,9}. De plus, l'inhibition du récepteur entraînerait un déblocage de la production d'une chimiokine responsable d'une attraction de lymphocytes et donc d'une inflammation de la peau⁶.

Recommandations thérapeutiques

Il n'existe à l'heure actuelle pas de véritables standards ou recommandations concernant le traitement des atteintes cutanées. Les attitudes sont donc variables, influencées par les expériences personnelles et les recommandations nées de rencontres entre experts en oncologie et en dermatologie^{6,9,10}. Les mesures actuelles préconisées varient également en fonction du grade. L'une des attitudes proposées est reprise dans les tableaux 2 à 5⁷. Il est de plus conseillé de respecter quelques règles

de base, à savoir l'utilisation de savons surgras⁶ ou d'huiles de douche et de crèmes hydratantes corporelles^{4,6,10,14}. Les gels, solutions alcoolisées et autres produits asséchants (peroxyde de benzoyle, rétinoïdes, etc.) sont à éviter^{4,10}. Une protection solaire optimale est également recommandée.

Certains utilisent des immunomodulateurs topiques (pimécrolimus)^{4,11}, corticostéroïdes topiques^{3,10} ou systémiques¹⁰ pour leur effet anti-inflammatoire.

Des études contrôlées sont actuellement en cours afin de déterminer des traitements efficaces basés sur des niveaux de preuve⁹.

Corrélation entre *rash* et réponse tumorale

De nombreuses études qui se sont intéressées notamment aux cancers colorectal et pulmonaire ont mis en évidence une corrélation entre le grade du *rash* et la réponse tumorale^{3,4,6,8-11}. En effet, les patients présentant un grade élevé seraient plus susceptibles de répondre favorablement au traitement anti-tumoral.

Tableau 2 : Recommandations pour le traitement d'un *rash* de grade 1 associé aux thérapies anti-EGFR.

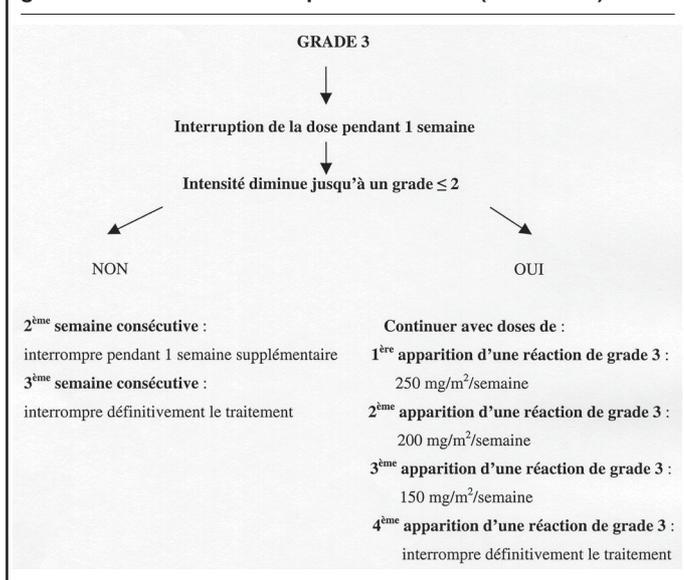
Voie et site d'administration	Molécule	Posologie
Local : visage	- Métronidazole 2 % dans une crème au cétomacrogole (1 ^{er} choix) - Erythromycine gel ou lotion - Peroxyde de benzoyle (controversé, effet asséchant)	2 x/j
Local : tronc	- Acide salicylique 2-5 % + Propylenglycol 10 % + Alcool 90°	

Tableau 3 : Recommandations pour le traitement d'un rash de grade 2 associé aux thérapies anti-EGFR.

Voie et site d'administration	Molécule	Posologie
Per os	- Tétracyclines: - Minocycline® - Doxycycline® - Erythromycine si allergie - Antihistaminiques si prurit	100 mg/j 100 mg/j 2 x 500 mg/j } minimum 3 mois
Local	Crème au menthol si prurit, idem grade 1	

Tableau 4 : Recommandations pour le traitement d'un rash de grade 3 associé aux thérapies anti-EGFR.

Voie et site d'administration	Molécule	Posologie
	- Arrêt et/ou réduction des doses	Voir tableau 5
Per os	- Doxycycline® - Minocycline®	2 x 100 mg/j puis 100 mg/j quand grade < 3
Local	Compresses de sérum physiologique + idem grade 1	

Tableau 5 : Algorithme décisionnel en cas de rash de grade 3 associé aux thérapies anti-EGFR (cetuximab).

Les bénéfices sont observés en termes de survie³ et/ou de survie sans progression^{3,4,8,9}. Si cette corrélation s'avère exacte, l'objectif serait à terme d'augmenter les doses de traitement jusqu'à l'obtention d'un certain niveau de rash^{4,10}. Ce dernier pourrait donc servir d'outil simple pour prédire l'éventuelle réponse au traitement. Différentes hypothèses explicatives ont été avancées sur base de résultats observés sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. D'une part, une susceptibilité génétique a été proposée suite à la mise en évidence d'un polymorphisme au niveau de l'intron 1 du gène de l'EGFR. Une répétition à ce niveau de dinucléotides CA inférieure à 36 serait associée à une plus grande susceptibilité d'inhiber la croissance cellulaire tumorale et à une fréquence plus élevée de rash chez les patients traités par des inhibiteurs des TK^{6,9,11,14,15}. D'autre part, on évoque le rôle d'une susceptibilité individuelle d'ordre immunitaire. La réponse au traitement et l'intensité du rash seraient donc liées au

fonctionnement du système immunitaire du patient, à des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou encore une hétérogénéité pharmacogénétique^{3,4}. De plus, il a été démontré lors d'une étude *in vitro* sur des lignées cellulaires pulmonaires tumorales que les anticorps monoclonaux anti-EGFR étaient capables d'induire une activité cytotoxique cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Cette activité permet un contrôle voire une régression de la tumeur. On pourrait imaginer qu'une réponse immunitaire de la sorte pourrait également agir au niveau de la peau et y entraîner une inflammation^{5,14,16}.

Afin de clarifier la relation entre l'éruption et la réponse tumorale, une étude prometteuse (EVEREST) consistant en une escalade des doses d'anticorps anti-EGFR chez les patients présentant peu ou pas de réaction cutanée a été réalisée⁶. Les objectifs étaient multiples : comparer les biopsies paires tumeur/peau au niveau de l'EGFR et des marqueurs de ses voies de signalisation dans des groupes traités soit par une escalade des doses, soit par des doses standards de cetuximab, et investiguer la relation entre efficacité, toxicité cutanée, et altération des profils moléculaires¹⁷. Un taux de réponse plus élevé a été observé dans le groupe ayant bénéficié d'une escalade des doses de cetuximab¹⁸.

Il est à noter que le statut EGFR déterminé par l'immunohistochimie ne semble pas être corrélé à la réponse tumorale^{3-5,8,9}. Cette divergence pourrait être liée à des techniques de détection et de stockage variables entre les équipes et/ou à des mutations du récepteur ne permettant pas son marquage, ou encore à la détection d'EGFR qui, en réalité, sont inactivés¹⁵.

ALLERGIE

Des réactions allergiques légères à modérées de type urticarien peuvent survenir^{3,4}. Elles répondent à l'administration d'anti-histaminiques. Il est de plus

recommandé de diminuer la vitesse d'infusion du traitement. De rares cas de réactions anaphylactiques ont également été rapportés⁴.

XEROSE

Une importante sécheresse cutanée atteint 13 à 36 % des patients et apparaît plus tardivement, à partir de cinq semaines de traitement^{4,10,12,18}. La peau est sèche, prurigineuse, surtout dans les zones éruptives⁶. Elle est fragile, sujette aux hémorragies. Lorsque la xérose se manifeste dans les régions où la peau est épaissie (doigts, orteils), elle peut entraîner des fissures. Une surinfection par le staphylocoque doré est fréquente, plus rarement elle est causée par le virus de l'*herpes simplex* (HSV)^{6,13}.

Une sécheresse vaginale ainsi que des ulcérations buccales ou nasales apparaissent occasionnellement^{4,6,11}.

Recommandations

Les mesures générales proposées pour le *rash* sont également d'application pour la xérose cutanée. Une surinfection sera traitée par aciclovir (5 x 200 mg/j) s'il s'agit d'un *herpes simplex* et par Fucidin® localement ou un antibiotique systémique (Staphycid®) s'il s'agit d'un staphylocoque doré.

En présence d'eczéma humide, un cortico-stéroïde, par exemple de classe II, est utile.

On conseille des pansements à base de gels hydrocolloïdes (Comfeel®, Duoderm®) en cas de fissures⁸.

ATTEINTES UNGUEALES

Des lésions unguéales apparaissent chez 6 à 15 % des patients^{6,10}, en moyenne après 2 mois de traitement^{4,6,10,12,18}. L'atteinte fréquemment décrite est un périonyxis type granulation périunguéale^{4,6,11} caractérisé par un érythème, une fermeté, un suintement et éventuellement des fissures du bord de l'ongle. Elle atteint certains ongles des mains et orteils seulement, et peut être très douloureuse^{3,4,6,18}.

La croissance des ongles est ralentie et leur structure est plus fragile. Une surinfection par staphylocoque doré est possible, favorisant les fissures^{4,6}.

La résolution peut être spontanée et a lieu dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt du traitement^{3,4}.

Recommandations

Il est recommandé d'éviter la pression et la friction de l'ongle^{4,6,11}, d'éviter d'extraire la tablette, en partie ou en totalité, et de pratiquer régulièrement des bains antiseptiques. Le nitrate d'argent en solution aqueuse distillée à 0,5 % ou en bâtonnets améliore le

granulome pyogénique. En cas de résistance ou d'évolution, une préparation à base de chlorexidine, nystatine, oxyde de zinc et dipropionate de betaméthasone dans une crème au cétomacrogol semble efficace. Si le granulome est imposant, un curetage sera réalisé⁸.

ATTEINTE DES FOLLICULES PILEUX

Une alopecie non cicatricielle de type androgénétique peut survenir. Les cheveux peuvent être plus bouclés, plus fins, plus cassants, et leur croissance ralentie^{4,10,13}.

Une hypertrichose⁶ de la face ainsi qu'une trichomégalie des cils^{4,12,18} s'observent occasionnellement. Les sourcils sont aussi parfois atteints et apparaissent plus épais et rigides⁶.

Recommandations

Les cils doivent être coupés afin d'éviter des lésions oculaires irritantes^{4,11}. Une épilation à la cire ou au laser peut être proposée en cas d'hypertrichose¹³. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace connu pour l'alopecie.

CONCLUSION

Les thérapies anti-EGFR représentent un domaine attrayant compte tenu de l'incidence croissante de certaines tumeurs de mauvais pronostic pour lesquelles les thérapeutiques classiques ont une efficacité limitée. Cependant, l'utilisation de ces molécules s'accompagne de nombreux effets secondaires d'ordre cutané pour lesquels il n'existe à l'heure actuelle pas de *guidelines* et pouvant être à l'origine d'interruptions de traitement provisoire ou définitive. Une corrélation entre l'intensité du *rash* et la réponse au traitement semble se préciser. Il apparaît nécessaire d'une part de clarifier les mécanismes responsables de la relation entre la toxicité cutanée et la réponse tumorale, et d'autre part d'identifier des traitements dermatologiques appropriés, basés sur des niveaux de preuve, afin de garantir un bien-être physique et psychique aux malades ainsi que des conditions de traitement oncologique optimales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marshall J : Clinical Implications of the Mechanism of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Cancer* 2006 ; 107 : 1207-18
2. Woodworth CD, Michael E, Marker D, Allen S, Smith L, Nees M : Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment. *Mol Cancer Ther* 2005 ; 4 : 650-8
3. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer Sr PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ : Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1201-8
4. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C *et al.* : Dermatologic side effects associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 55 : 657-70

5. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K *et al.* : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Cetuximab against Lung Cancer Cell Lines. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1552-61
6. 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 : 1425-33
7. Segaert S : Stratégies de prise en charge des effets secondaires liés à l'Erbix®. Firme Merck
8. Cunningham D, Humblet Y, Van Cutsem E *et al.* : Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-45
9. Perez-Soler R : Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancers. *Clin Lung Cancer* 2006 ; 8 (Suppl 1) : S7-14
10. Perez-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 : 345-56
11. Shah NT, Kris MG, Pao W *et al.* : Practical Management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 165-74
12. Lacouture ME, Lai SE : The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006 ; 155 : 852-4
13. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM : Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clin Lung Cancer* 2006 ; 8 (Suppl 1) : S36-42
14. Peréz-Soler R, Saltz L : Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents : Is there a silver lining ? *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5235-46
15. Amador ML, Oppenheimer D, Perea S *et al.* : An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 9139-43
16. Baselga J : Skin as a surrogate tissue for pharmacodynamic endpoints : is it deep enough ? *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 2389-90
17. Van Cutsem E : Cetuximab dose escalation can benefit some metastatic colorectal patients. 31st Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Istanbul, 2006
18. Tepjar S, Peeters M, Humblet Y *et al.* : Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST) : Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamique (PD) and efficacy data. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 18S (Suppl) : 4037
19. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P : Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2003 ; 6 : 491-500

Correspondance et tirés à part :

K. MESTDAGH
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service de Dermatologie
 Boulevard de Waterloo 129
 1000 Bruxelles
 E-mail : kmestdag@ulb.ac.be

Travail reçu le 10 décembre 2007 ; accepté dans sa version définitive le 19 juin 2008.