



HAL
open science

Œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sous pémétrexed

M. Sarrazin, M. Levavasseur, A. Fadin, F. Dezoteux, D. Staumont-Sallé

► To cite this version:

M. Sarrazin, M. Levavasseur, A. Fadin, F. Dezoteux, D. Staumont-Sallé. Œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sous pémétrexed. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147, pp.842 - 847. 10.1016/j.annder.2020.06.016 . hal-03493733

HAL Id: hal-03493733

<https://hal.science/hal-03493733v1>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Cas clinique

Œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sous pémétrexed.

Pemetrexed-induced cutaneous sclerosis of the lower limbs

M. Sarrazin^{1*}, M. Levavasseur², A. Fadin³, F. Dezoteux^{1,4}, D. Staumont-Sallé^{1,4}

(1) Service de Dermatologie, CHU Lille, F-59000 Lille, France

(2) Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Annecy Genevois, 74370 Metz-Tessy,
France

(3) Service d'Oncologie, centre Pierre Curie, 62660, Beuvry, France

(4) Univ. Lille, INSERM U1286, Institute for Translational Research in Inflammation
(INFINITE), F-59000, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : margaux.sarrazin@gmail.com (M. Sarrazin)

Hôpital Claude Huriez, service de Dermatologie, Rue Michel Polonowski, 59000 Lille,
France

Téléphone : 0671375741 ; Télécopie : 0320446838

Résumé

Introduction. – Le pémétréxed est une chimiothérapie de la classe des anti-folates fréquemment prescrite en oncologie thoracique. Nous rapportons un cas de toxicité cutanée rare au pémétréxed à type d'œdèmes inflammatoires et sclérodermiformes des membres inférieurs.

Observation. – Un homme de 63 ans était traité par pémétréxed pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Quatorze mois après l'initiation de la chimiothérapie, apparaissaient des œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs gênant la flexion des genoux. Une origine cardiaque, rénale, hépatique, thrombotique et infectieuse des œdèmes était écartée. La responsabilité du pémétréxed était alors évoquée et ce traitement suspendu. Un dermocorticoïde de classe très forte était prescrit, permettant une rémission partielle des symptômes. En accord avec les oncologues, un traitement par nivolumab était introduit en relais du pémétréxed.

Discussion. – Les œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sont un effet secondaire rare du pémétréxed mais classiquement décrit. La prise de dexaméthasone la veille, le jour et le lendemain de la perfusion permettrait d'en limiter l'apparition. L'arrêt de la chimiothérapie n'est pas systématique et dépend de la balance entre l'impact fonctionnel des lésions et les alternatives thérapeutiques sur le plan oncologique.

Mots clés :

Œdèmes inflammatoires, sclérose, pémétréxed, toxicité cutanée

Abstract

Background. – Pemetrexed is an antifolate used to treat intrathoracic cancers. We report a rare case of cutaneous toxicity of pemetrexed with inflammatory cutaneous sclerosis of the lower

limbs.

Patients and methods. – A 63-year-old man diagnosed with metastatic adenocarcinoma of the lung was treated with pemetrexed. Fourteen months after undergoing this chemotherapy, he developed inflammatory and fibrotic edema of the lower limbs with functional consequences on knee bending. Cardiac, renal, hepatic, thrombotic and infectious causes were ruled out. Pemetrexed was suspended and partial remission was obtained using super-potent topical corticosteroids. With the approval of the oncologist, nivolumab was introduced as a follow-on therapy after pemetrexed.

Discussion. – Often misdiagnosed by physicians, this form of toxicity due to pemetrexed is rare but classically described. To limit cutaneous side effects, dexamethasone may be proposed the day before, the same day as and the day after the infusion. Suspension of chemotherapy is not routine but depends on the risk-benefit ratio of the functional impact of the dermatosis and on the therapeutic alternatives available for the cancer.

Keywords: Inflammatory edema, sclerosis, pemetrexed, skin toxicity

Le pémétréxed (ALIMTA®) est une chimiothérapie appartenant à la classe des antifolates. Il est indiqué en première intention dans le mésothéliome malin non opérable en association avec le cisplatine [1,2]. Il est également indiqué en première ligne dans le cancer bronchique non à petite cellule, non épidermoïde, localement avancé ou métastatique [3,4]. En prévention de ces effets secondaires, une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 est indispensable [2,3,5]. La prise de dexaméthasone la veille, le jour et le lendemain du traitement limiterait les effets indésirables cutanés [1,3]. Les œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sont des manifestations cutanées rares de la toxicité du pémétréxed.

Observation

Un homme de 63 ans était suivi en pneumologie pour un adénocarcinome pulmonaire tubulo-acineux. Il avait pour autres antécédents une hémochromatose, une péritonite appendiculaire et une thrombose récente d'un cathéter veineux. Il n'avait pas d'antécédent d'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Ses traitements médicamenteux comprenaient pegfilgrastim (NEULASTA®) et tinzaparine sodique (INNOHEP®). L'adénocarcinome pulmonaire avait été traité par lobectomie inférieure gauche suivie d'une chimiothérapie adjuvante par pémétréxed et cisplatine pendant 2 mois. Trois ans après la chirurgie, l'évolution était marquée par une progression métastatique pleurale et péri-œsophagienne traitée par bevacizumab en association avec le pémétréxed et le cisplatine. Après 4 mois d'association efficace, le pémétréxed était poursuivi en monothérapie. En prévention des effets secondaires, une supplémentation en folates et vitamine B12 était maintenue tout le long du traitement. Quatorze mois après l'introduction du pémétréxed, apparaissaient des œdèmes inflammatoires bilatéraux des membres inférieurs persistants malgré un traitement antibiotique par amoxicilline plus acide clavulanique et motivant ainsi un avis dermatologique (Fig.1,2). Le

patient était en bon état général et apyrétique. Les œdèmes étaient infiltrés et scléreux par endroit, chauds et douloureux, étendus de la malléole jusque mi-cuisse, bilatéraux, symétriques et prenant le godet. Le signe du canyon n'était pas observé. Il n'existait pas de signe d'insuffisance veineuse chronique (ni varicosité, ni dermite ocre, ni atrophie blanche...). La flexion des genoux était limitée en raison des douleurs et de la sclérose cutanée. Les diagnostics évoqués étaient en première intention des œdèmes inflammatoires et scléreux induits par le pémétréxed, mais aussi une fasciite à éosinophiles ou une lipodermatosclérose en poussée inflammatoire.

Le bilan biologique était sans particularité, éliminant une origine rénale ou hépatique aux œdèmes. L'hémogramme était normal (en particulier absence d'éosinophilie sanguine). Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. L'échographie-doppler des membres inférieurs ne mettait pas en évidence de signe de thrombose récente ou d'insuffisance veineuse sur les axes jambiers. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) des membres inférieurs montrait une anomalie de signal circonférentiel sous-cutanée des membres inférieurs évoquant des phénomènes œdémateux ou lymphœdémateux non spécifiques, sans anomalie des masses musculaires ou des fascias. Une biopsie cutanée elliptique au bistouri était réalisée mettant en évidence une légère spongiose ainsi qu'un discret infiltrat inflammatoire macrophagique et lymphocytaire périvasculaire dermique superficiel, sans éosinophiles.

Le diagnostic retenu était celui d'œdèmes inflammatoires et scléreux induits par le pémétréxed. Le traitement par pémétréxed était arrêté en raison du retentissement fonctionnel important et en accord avec l'oncologue. Un dermocorticoïde de classe très forte était appliqué quotidiennement sur les membres inférieurs permettant une évolution favorable des symptômes à 3 mois. Par la suite, un traitement par nivolumab était introduit par l'oncologue pour la prise en charge du cancer pulmonaire.

Discussion

Les toxicités cutanées du pémétréxed sont fréquentes, pouvant concerner jusqu'à 17% des patients dans les études de phase III [6]. Elles peuvent se manifester par un exanthème maculopapuleux [7], une éruption pustuleuse [8], des vascularites urticariennes [9], une nécrolyse épidermique toxique [10], ou un eczéma craquelé diffus [11]. L'apparition d'œdèmes inflammatoires et sclérodermiformes des membres inférieurs sous pémétréxed est une toxicité cutanée plus rare du pémétréxed, pouvant atteindre 4,5 à 13% des patients traités selon les études [3,12]. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin et le nombre important de cycles de chimiothérapie [12]. Le délai de survenue est très variable pouvant aller de 1 à 23 cycles de pémétréxed [12,13]. Le délai moyen entre la première administration du médicament et la survenue des symptômes est de 8,3 cycles, soit environ 25 semaines. Le délai médian est de 6 cycles (Tableau).

Les lésions sont initialement des œdèmes inflammatoires des membres inférieurs, le plus souvent bilatéraux et symétriques, sans fièvre ni altération de l'état général. L'évolution est marquée par l'apparition d'une sclérose hyperpigmentée et engainante de la peau pouvant limiter les amplitudes articulaires et générer d'importantes douleurs [14]. Plus rarement, l'atteinte peut être plus diffuse et peut concerner les paupières, les membres supérieurs, le thorax voire la plèvre. La fièvre peut être présente chez 10,7% des patients (Tableau). En première intention, une origine thrombotique, rénale, cardiaque et hépatique doivent être éliminées. Une échographie doppler du système veineux, une échographie cardiaque trans-thoracique et une IRM des membres inférieurs permettent d'éliminer une thrombose veineuse, une insuffisance cardiaque et une atteinte des fascias. L'origine infectieuse bactérienne est éliminée devant le caractère bilatéral des œdèmes et l'absence de franc syndrome inflammatoire biologique. Il faut également évoquer une infection cutanée à germe opportunistes dans le contexte d'immunodépression. Le tableau est cliniquement très proche

de la lipodermatosclérose d'origine veineuse ou lymphatique en poussée inflammatoire, Cependant, aucun lien entre ces 2 pathologies n'a été identifié. La physiopathologie de ce phénomène est méconnue et ne semble pas être liée à une propriété pharmacologique propre des anti-folates car il n'existe pas d'effet de classe. Cet effet indésirable ne serait pas lié à un effet cytotoxique direct du pémétréxed sur les kératinocytes ; l'analyse histologique de la biopsie cutanée ne mettait d'ailleurs pas en évidence de nécrose kératinocytaire, dans notre observation. Le pémétréxed pourrait plutôt induire une inflammation systémique non spécifique responsable d'un syndrome de fuite capillaire, comme décrit avec le docétaxel [12,14,15]. Il ne s'agit pas d'un effet spécifique du pémétréxed, car des cas d'œdème scléreux des membres inférieurs ont été décrits avec d'autres chimiothérapies, tel que la gemcitabine ou les taxanes [16,17].

La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et dépend de la sévérité des symptômes et de leur retentissement sur la qualité de vie. La décision doit être, dans tous les cas, pluridisciplinaire. L'arrêt du traitement n'est pas systématique mais il concernait 12 patients sur les 28 cas décrits dans la littérature (Tableau). Les auteurs rapportaient une administration locale ou orale de corticostéroïdes, dans respectivement 39.3% (11/28) et 28.6% (8/28) des cas publiés. La prise orale de corticostéroïdes semble permettre une régression plus fréquente des symptômes qu'avec les dermocorticoïdes, respectivement 100% de régression (6/6) versus 75.0% (6/8), ainsi qu'un meilleur maintien dans le temps du pémétréxed, respectivement 66.7% (4/6) de maintien du pémétréxed avec les corticoïdes oraux versus 42.9% (3/7) avec les corticoïdes topiques [12,14,18–20]. Cependant, le choix du mode d'administration du corticoïde doit se faire également en fonction des comorbidités du patient. L'efficacité des corticoïdes serait liée à l'induction d'une vasoconstriction des vaisseaux dermiques, une diminution de la fuite capillaire et une limitation de la prolifération kératinocytaire et fibroblastique. En association aux corticoïdes, la pose de bande de

contention élastique à haut niveau de pression trouve également sa place dans la prise en charge symptomatique.

En conclusion, les œdèmes inflammatoires et scléreux des membres inférieurs sont un effet indésirable rare et parfois méconnu du pémétréxed. La poursuite ou l'arrêt de la chimiothérapie nécessite une discussion collégiale entre le dermatologue et l'oncologue.

Conflits d'intérêts : aucun

Tableau : Résumé des cas d'œdèmes inflammatoires sclérodermiformes sous pemetrexed de la littérature. ¹ND : non documenté ; ²H : homme, F : femme ; ³CBNPC : cancer bronchique non à petite cellule ; ⁴CBA : cancer broncho-alvéolaire ; ⁵ADK : adénocarcinome ; ⁶MI : membres inférieurs, MS : membres supérieurs, ⁷DC : dermocorticoïdes

Patient	Sexe/ Age (années)/ Type de tumeur ^{2,3,4,5}	Nombre de cycles de pémétrexed avant les lésions	Fièvre	Localisation de l'œdème ⁶	Traitement	Modification de dose ou arrêt du pémétrexed	Évolution de la sclérose	Références
1	H/73/CBNPC	14 mois (environ 20 cycles)	Non	MI	DC ⁷	Arrêt, relais nivolumab	Régression partielle	Notre cas
2	H/67/CBA	ND ¹	Oui	MS et MI	prednisone 0,5mg/kg/j 14j	Arrêt	Régression partielle	[12]
3	H/66/CBNPC	6	Non	MI	DC ⁷	Arrêt	Persistance	[13]
4	70/F/CBNPC	2	Non	MI	DC ⁷	Arrêt	Persistance	[13]
5	H/67/ADK	21	Non	MI	ND ¹	Arrêt	Régression complète	[14]
6	F/67/ADK	2	ND	MI	prednisone 20mg pendant 5jours	Diminution dose 375mg/m ²	Régression complète	[14]
7	H/83/CB	1	Oui	MI	DC ⁷	Poursuite	Décès dans les suites du cancer	[21]
8	F/36/CBNPC	2	Non	MI	DC ⁷	Poursuite	Régression partielle	[22]
9	F/70/ADK	4		MI	Cortisone per os	Diminution dose à 75%	Régression complète	[18]
10	F/61/ADK endométrial	1	Non	MI	DC ⁷ et cortisone per os	Arrêt	Régression partielle	[23]
11	H/57/CBA	16	Non	MI	ND ¹		Régression complète	[24]
12	H/65/CBNPC	2	Oui	MI	ND ¹	Diminution dose à 75%	Persistance	[24]

13	H/62/CBA	7	ND	MI	ND ¹	Arrêt	Persistance	[24]
14	H/59	4	ND	MI	DC ⁷ et cortisone per os	Arrêt	Régression complète	[19]
15	F/65	2	ND	MI	Cortisone per os	Arrêt	Régression complète	[19]
16	H/66	3	ND	MI	Cortisone per os	Diminution des doses	Régression complète	[19]
17	F/60/ADK	7	ND	Paupières et MI	Cortisone per os	Poursuite	Régression complète	[20]
18	H/66/CBNPC	2	Non	ND ¹	DC ⁷	Arrêt, progression du cancer	Régression complète	[25]
19	F/61/ND	7	ND	Paupières et MI	Aucun	Poursuite	Persistance	[26]
20	F/39/ND	13	ND	Généralisé : paupières, MI, plèvre	Traitement symptomatique	Poursuite	Persistance	[26]
21	H/70/ND	13	ND	MI	Traitement symptomatique	Poursuite	Persistance	[26]
22	H/63/ND	14	ND	Généralisé : paupières, MI, plèvre	Traitement symptomatique	Arrêt	Régression complète	[26]
23	H/74/ND	6	ND	MI	Traitement symptomatique	Arrêt	Régression complète	[26]
24	F/49/ND	8	ND	ND ¹	Aucun	Poursuite		[26]
25	H/63/ADK	23	ND	Paupières, thorax, MI, MS	ND ¹	Poursuite	Persistance	[27]
26	H/75/CBNPC	11 mois (16 cycles environ)	ND	MI	DC ⁷	Poursuite	Régression complète	[28]
27	F/57/CBNPC	14 mois (20 cycles environ)	ND	MI	DC ⁷	ND	Régression partielle	[28]

28	F/66/CBNPC	2,5 mois (3 cycles environ)	ND ¹	MI	DC ⁷	Poursuite	Régression complète	[28]
-----------	------------	-----------------------------	-----------------	----	-----------------	-----------	---------------------	------

Références :

- [1] Hazarika M, White RM, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, et al. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005;11:982–92.
- [2] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636–44.
- [3] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>.
- [4] Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2010;15:1352–8.
- [5] Vilella LR, Stanford BL, Shah SR. Pemetrexed, a novel antifolate therapeutic alternative for cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2006;26:641–54.
- [6] Cohen MH, Johnson JR, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2005;10:363–8.
- [7] Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster M-A, Piérard GE. Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Lett* 2011;2:769–72.
- [8] Bracke A, Van Marck E, Lambert J. Acute generalized exanthematous pustulosis after pemetrexed, and recurrence after re-introduction. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:337–9.
- [9] Lopes G, Vincek V, Racz LE. Pemetrexed-associated urticarial vasculitis. *Lung Cancer* 2006;51:247–9.

- [10] Tummino C, Barlesi F, Tchouhadjian C, Tasei AM, Gaudy-Marqueste C, Richard MA, et al. Severe cutaneous toxicity after Pemetrexed as second line treatment for a refractory non small cell lung cancer. *Rev Mal Respir* 2007;24:635–8.
- [11] Frouin E, Sebille G, Freudenberger S, Menecier B, Quoix E, Cribier B, et al. Asteatotic eczema ('eczema craquelé') with histopathological interface dermatitis: a new cutaneous reaction following pemetrexed. *Br J Dermatol* 2012;166:1359–60.
- [12] Eguia B, Ruppert A-M, Fillon J, Lavolé A, Gounant V, Epaud C, et al. Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment. *J Thorac Oncol* 2011;6:2083–9.
- [13] Corbaux C, Marie J, Meraud JP, Lacroix S, Delhoume JY, Jouary T, et al. Pemetrexed-induced scleroderma-like changes in the lower legs. *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:115–20.
- [14] D'Angelo SP, Kris MG, Pietanza MC, Rizvi NA, Azzoli CG. A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2011;6:624–6.
- [15] Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid
- [16] Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou J-J. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S73-76.
- [17] Kupfer I, Balguerie X, Courville P, Chinet P, Joly P. Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel: a case study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:279–81.
- [18] Katsenos S, Psara A, Panagou C. Pemetrexed-induced cellulitis: a rare toxicity in non-small cell lung cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:93–4.
- [19] Galetta D, Silvestris N, Catino A, Colucci G. Peripheral skin edema as unusual toxicity in three patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pemetrexed alone or in combination with cisplatin. *J Thorac Oncol* 2011;6:1964.
- [20] Kastalli S, Charfi O, Sahnoun R, Lakhoua G. Eyelid and feet edema induced by

pemetrexed. *Indian J Pharmacol* 2016;48:741–2.

[21] Chou C, Halabi-Tawil M, Bagot M, Guibal F. Une nouvelle toxicité à ne pas méconnaître : la sclérose cutanée algique induite par le pemetrexed (Alimta®). *Ann Dermatol Vénérologie* 2012;139:B287–8.

[22] Vitiello M, Romanelli P, Kerdel FA. Painful generalized erythematous patches: a severe and unusual cutaneous reaction to pemetrexed. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:243–4.

[23] Tracey EH, Modi B, Micheletti RG. Pemetrexed-induced pseudocellulitis reaction with eosinophilic infiltrate on skin biopsy. *Am J Dermatopathol* 2017;39:e1–2.

[24] Merklen-Djafri C, Imbert E, Courouge-Dorcier D, Schott R, Méraud J-P, Muller C, et al. Pemetrexed-induced skin sclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:452–3.

[25] Liau MM, Santosa A, Huang J, Tan LC. Pemetrexed-induced lower limb pseudocellulitis. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:914–6.

[26] Bastos DA, Calabrich A, Katz A. Pemetrexed-induced fluid retention. *J Thorac Oncol* 2010;5:752.

[27] Ishikawa K, Sakai T, Saito-Shono T, Miyawaki M, Osoegawa A, Sugio K, et al. Pemetrexed-induced scleroderma-like conditions in the lower legs of a patient with non-small cell lung carcinoma. *J Dermatol* 2016;43:1071–4.

[28] Shuster M, Morley K, Logan J, Sequist LV, Shaw A, Fidias P, et al.

Lipodermatosclerosis secondary to pemetrexed use. *J Thorac Oncol* 2015;10:e11-12.

Figure 1. Œdèmes inflammatoires des membres inférieurs.

Figure 2. Aspect scléreux et infiltré des œdèmes.



