

CANCER

& Chute de cheveux

DUCRAY @ SCIENCE

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES




Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

L'innovation utile depuis 1930

Une problématique en pleine expansion

L'expansion de la prévalence des cancers et utilisation des traitements anticancéreux

• Incidence des cancers

Du fait de l'augmentation de la population, de son vieillissement et de l'accroissement du risque de cancer, le nombre de nouveaux cas de cancers est en perpétuelle augmentation⁽¹⁾.

Les projections d'évolution de l'incidence prévoient un passage de **17 millions de cas en 2018 à 26 millions de cas en 2040**⁽²⁾.

• Chimiothérapies antimitotiques et radiothérapies

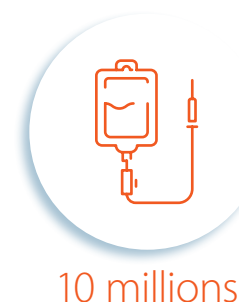
En 2018 on estime que près de 10 millions de personnes ont eu recours à un traitement par chimiothérapie dans le monde, soit 57,7 % des patients⁽²⁾.

Entre 2018 et 2040, le nombre de patients nécessitant un traitement par chimiothérapie augmentera de 53 % pour atteindre un nombre de 15 millions de patients traités⁽²⁾.

En parallèle, le nombre de personnes traitées par radiothérapie a également augmenté pour atteindre 7 millions de patients en 2012, soit 1 patient atteint de cancer sur 2⁽³⁾.

• Thérapies ciblées et immunothérapies

Au fil des années, la recherche issue d'une meilleure connaissance de la biologie des cellules cancéreuses a permis de développer de nouvelles thérapies dites ciblées. Ces nouveaux traitements se sont alors largement développés et avec eux les dépenses liées à ces thérapies ciblées et aux immunothérapies au profit des molécules de "chimiothérapies conventionnelles".



Thérapies ciblées : 100 % des nouvelles molécules développées en oncologie en 2017

Mécanismes physiopathologiques

Les traitements anti-cancéreux interfèrent avec le cycle pileux par le biais de deux mécanismes : l'effluvium anagène (EA) et l'effluvium télogène (ET).

• Chimiothérapies antimitotiques et radiothérapie

L'EA correspond à une chute de cheveux soudaine et sévère qui touche simultanément la majeure partie du cuir cheveu et se produit en quelques jours à plusieurs semaines après l'administration du médicament. Elle est induite par un arrêt brutal de l'activité mitotique des kératinocytes de la matrice folliculaire, principales cibles des médicaments anticancéreux. La tige du cheveu en croissance n'est alors que partiellement kératinisée et cause la rupture de la fibre capillaire. Dans ce cas, les follicules se trouvant en phase catagène ou télogène, n'étant pas en phase mitotique active, ne sont pas affectés.

• Thérapies ciblées et immunothérapies

Les thérapies ciblées fonctionnent en bloquant les voies oncogènes nécessaires à la croissance et à la survie des cellules. Les immunothérapies et les transplantations de cellules souches peuvent également entraîner une alopecie, (de type alopecia aerata). Cette alopecie est probablement causée par l'activation de réponses inflammatoires contre les antigènes du follicule pileux et un déséquilibre de la tolérance immunitaire dans l'environnement du follicule pileux⁽⁴⁾.

Les alopecies observées dans le cas des traitements des mélanomes par un inhibiteur sélectif BRAF-kinase, sont suspectées de résulter d'une interruption aiguë de la phase anagène dans la cellule matricielle du bulbe pileux, entraînant alors une régression des follicules anagènes suivi d'une apoptose⁽⁵⁾.

+50 % Focus mélanome
des mélanomes ont une mutation BRAF
• **Alopécie : Un des événements indésirables (EI) fréquents ou très fréquents des thérapies ciblées ciblant le BRAF**

• Hormonothérapies et majoration de l'alopecie androgénétique

Lorsque le médicament responsable d'ET ne peut être interrompu, ce phénomène peut précipiter ou aggraver l'alopecie androgénétique (AAG) chez les patients génétiquement prédisposés⁽⁶⁾.

Ainsi, les agonistes de la LH-RH (goseréline, leuproréline), les anti-œstrogènes (tamoxifène, toremifène, fulvestrant), et surtout les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, anastrozole, exémostane) sont susceptibles d'induire ou d'aggraver des alopecies type AAG et peuvent conduire certains patients à arrêter leur traitement⁽⁷⁾.

1. OMS. Communiqué de presse n° 263. 12 septembre 2018. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf [consulté le 11 mars 2020]. 2. Wilson B, Jacob S, Yap M, Ferlay J, Bray F, Barton M. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. Lancet Oncol 2019;20:769–80. 3. Yap M, Zubizarreta E, Bray F, Ferlay J, Barton M. Global Access to Radiotherapy Services: Have We Made Progress During the Past Decade? J Glob Oncol 2016;2(4):207-15.

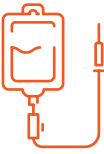
4. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, et al. Hair disorders in patients with cancer. Journal of the American Academy of Dermatology 2019;80(5):1179–1196. 5. Piraccini B, Starace M, Alessandrini A. Hair Changes due to Drugs. In: Alopecia. Elsevier Health Sciences; 2018. p. 245-58. 6. Tosti A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-Induced Hair Loss and Hair Growth. Drug-Safety 1994;10(4):310-7. 7. Matard B, Reygagne P. Alopecies. In: Dubertret P. Thérapeutique Dermatologique [Internet]. Fondation René Touraine; 2016. Disponible sur: https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1023&var_recherche=Alop%C3%A9cies [consulté le 11 mars 2020].

Principales causes d'alopecies chez les patients atteints de cancer

L'alopecie chimio-induite est dependante du pourcentage de follicules en phase anagene. Elle affecte donc principalement le cuir chevelu ou 90% des follicules du cuir chevelu sont normalement en phase anagene.

Les autres zones pileuses telles que barbe, cils, sourcils, creux axillaires et pubis, sont touchees a des degres variables ^(5,8).

La duree de l'alopecie est variable selon les chimiotherapies utilisees ⁽⁹⁾. Elle est presque toujours reversible et les cheveux repoussent dans un delai de plusieurs semaines apres l'arret du traitement. La repousse des cheveux est generalement plus rapide sur les autres sites pileux corporels que sur le cuir chevelu. La vitesse de croissance du cheveu etant d'environ 1 cm par mois, il faudra attendre plusieurs mois pour que le patient retrouve sa chevelure ^(5,6,8).



- **Chimiotherapie : une alopecie chez 65% des patients**
Elle debute en general 1 a 3 semaines apres la chimiotherapie avec une alopecie totale apres 1 mois ou 2.

Les risques et l'importance de la chute de cheveux sont fonction de l'agent anticancerieux prescrit, de sa voie d'administration, de sa dose, de son calendrier d'administration et de la reponse individuelle du patient ⁽⁸⁾. Selon certains auteurs, l'incidence de l'alopecie rapportee avec les agents antimicrotubules est de 80 %, de 60 a 100 % avec les inhibiteurs de la topoisomerase, de plus de 60 % avec les alkylants et de 10 a 50 % avec les antimetabolites ⁽⁵⁾.

Elle est d'autant plus frequente et severe que les molecules anticancerueuses sont combinees ⁽⁵⁾.

Principales chimiotherapies alopeciantes			
Activites	Molecules		
CHIMIOETHERAPIES frequemment alopeciantes (plus de 60 % des patients)	Adriamycine	Doxorubicine	Irinotecan
	Cyclophosphamide	Epirubicine	Paclitaxel
	Daunorubicine	Etoposide	Topotecan
	Docetaxel	Ifosfamide	
CHIMIOETHERAPIES avec alopecie possible	Bléomycine	Hydroxyurée	Vinblastine
	Busulfan	Melphalan	Vincristine
	Cytarabine	Méthotrexate	Vinorelbine
	Fluorouracile	Pémétrexed	
	Gemcitabine	Thiotépa	
CHIMIOETHERAPIES habituellement non alopeciantes	Capécitabine	Cisplatine	Mitomycine C
	Carboplatine	Fludarabine	Procarbazine



- **Radiotherapie : une alopecie intervenant jusqu'a 100 % des patients**

L'alopecie est generalement observee chez presque tous les patients qui subissent une radiotherapie dans le cadre de traitement pour tumeurs malignes du systeme nerveux central.

Radiotherapie traditionnelle ou protontherapie, l'alopecie secondaire depend du type et du champ d'irradiation, ainsi que de la dose delivree.

Son caractere en general definitif prend une importance variable selon les indications de la radiotherapie. Lorsqu'il s'agit d'une irradiation cerebrale palliative dans le cadre de metastases par exemple, l'alopecie n'est pas au premier plan des preoccupations. La question est differente lors de l'irradiation de certaines neoplasies cutanees ou cerebrales primitives pour lesquelles la guerison est possible ^(4,9).

Facteurs de risques

D'autres facteurs de risque contribuent au risque d'alopecie, le schema capillaire clinique avant le debut de la chimiotherapie etant alors tres important.

La presence d'une AAG, en particulier dans la region de la couronne et sur les cotes de la tete au-dessus de l'oreille, qui est la premiere zone affectee par la chimiotherapie, **predispose a la survenue d'une chute des cheveux** ⁽⁵⁾.



- **Therapies cibles et immunotherapies : une alopecie chez 15 % des patients**

Les alopecies sont frequentes avec les nouvelles therapies cibles utilisees dans le traitement du cancer. Afin de proposer une prise en charge appropriee de ces patients de plus en plus nombreux a beneficier de ces nouvelles therapies, il est important que les dermatologues aient connaissance des molecules en cause.

Les cinq therapies auxquelles peuvent etre attribuees les incidences d'alopecie les plus elevees sont recensees dans le tableau qui suit ⁽¹⁰⁾.

Traitement	% de patients avec une alopecie	Indications
ERIVEDGE (Vismodégib)	56,9 (5,6 - 63,1)	Carcinome basocellulaire métastatique ou localement avancé
NEVAXAR (Sorafénib)	29 (23,9 - 34,7)	Carcinome hépatocellulaire, rénal ou thyroïdien avancé
ZELBORAF (Vemurafénib)	23,7 (9,6 - 47,5)	Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
STIVARGA (Regorafénib)	23,5 (9,7 - 46,7)	Cancer colorectal, tumeurs stromales gastro-intestinales, carcinome hépatocellulaire
TAFINLAR (Dabrafénib)	18,9 (10,5 - 31,5)	Mélanome et cancer bronchique non à petites cellules porteur d'une mutation BRAF V600

8. Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and Hair Loss. Dermatologic Clinics [Internet]. 2013 ;31(1):67-73. 9. Piérard-Franchimont P, Piérard G. Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. Rev Med Liège 2004;59(9):525-9.

10. Mir-Bonafé JF, Saceda-Corralo D, Vaño-Galván S. Adverse Hair Reactions to New Targeted Therapies for Cancer. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2019.

Conséquences et répercussions



• Traumatisme psychologique

La crainte de l'alopecie post chimiothérapie serait telle, qu'elle peut potentiellement constituer un motif de refus de chimiothérapie curative par près de 8 % des patients⁽¹¹⁾.

Très souvent transitoire, l'alopecie constitue la toxicité la plus redoutée par les patients, voire le principal fardeau de la maladie. Visuellement repérable et potentiellement stigmatisante, la chute de cheveux constitue en effet un rappel constant du statut de malade au patient lui-même ainsi qu'à son entourage.

Mais la détresse engendrée par la perte des cheveux est équivalente quels que soient les cancers traités et la nationalité des patients, y compris dans les populations où les femmes ont l'habitude de porter le foulard traditionnel pour couvrir leurs cheveux. Le retentissement négatif sur l'image corporelle n'est pas non plus dépendant de l'âge et concerne les patients les plus jeunes comme les plus âgés⁽¹¹⁾.

L'alopecie chimio-induite entraîne une altération des interactions sociales dans les milieux intrafamiliaux et professionnels, ainsi qu'une diminution de la qualité de vie⁽¹²⁾.



• Trichodynie⁽¹³⁾

La trichodynie regroupe un ensemble de symptômes comme les sensations douloureuses, l'inconfort et/ou la paresthésie des cheveux.

Jusqu'à présent, la trichodynie avait été principalement signalée en association avec la perte de cheveux de type télogène avec une incidence de 29 % chez les patients souffrant d'AAG ou d'ET et de 50,7 % chez les patients souffrant à la fois d'AAG et ET.

Aujourd'hui, on sait que la perte de cheveux dans l'alopecie chimio-induite est principalement de type anagène mais avec une proportion de conversion anagène-télogène.

Une récente étude observationnelle menée sur une cohorte de patients atteintes d'un cancer du sein et traitée par chimiothérapie ou hormonothérapie a montré que :

- **100 %** des patientes traitées par chimiothérapie conventionnelle souffraient de trichodynie (dont 87 % associée à un prurit) apparaissant en moyenne 11 jours après l'initiation du traitement.
- **19 %** des patientes traitées par le tamoxifène souffraient de trichodynie (dont 12 % associée à un prurit).

11. Boyle FM, Shaw J, Young A, van den Hurk C, Rugo HS, Fogarty GB, et al. Management of Alopecia Due to Cancer Therapies. In: Oliver J, éditeur. The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 621-31. 12. Battu C. Alopecie et traitements anticancéreux. Actual Pharm. 2018;57(579):59-61. 13. Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or tamoxifen treatment in breast cancer patients. JEADV 2016, 30, 112-118.

Stratégies préventives et réactives

Aujourd'hui, les stratégies préventives ou réactives de l'alopecie chimio-induite sont encore limitées^(4,11).

• Stratégies préventives :

Aucun médicament n'est actuellement approuvé pour prévenir la chute des cheveux, mais certaines molécules ou traitements ont été étudiées.

Les résultats relatifs à l'emploi préventif de minoxidil topique à 2 % sont contradictoires et issus d'études qui incluent de faibles nombres de patients.

Le calcitriol a démontré des bénéfices préventifs dans une étude de phase I incluant 31 patients et est actuellement en cours de développement.

Le refroidissement du cuir chevelu par casque réfrigérant est devenu la méthode la plus utilisée dans la prévention de l'alopecie chimio-induite. Cette solution est actuellement recommandée par la FDA pour la prévention de l'alopecie chimio-induite chez les patients traités par chimiothérapies cytotoxiques pour des tumeurs solides⁽⁴⁾.

Il est important de savoir que le port du casque réfrigérant ne prévient pas l'alopecie radio-induite.

• Stratégies réactives :

Stratégies réactives : reposent seulement sur des séries de cas, des rapports de cas et des avis d'experts.

Des thérapies topiques et intralésionnelles à l'aide de corticostéroïdes ont montré une efficacité dans des cas anecdotiques. L'intérêt de traitements utilisés dans le cas d'alopecie androgénétique a été évoqué en cas de tumeurs hormono-sensibles. Ces suggestions doivent être considérées avec beaucoup de prudence.

Par contre, les solutions du camouflage et du maquillage peuvent être conseillées sans retenue⁽⁴⁾.

Conseils à donner aux patients

- **Informez le patient** sur la maladie, son traitement ainsi que les conséquences négatives de l'adhésion au traitement parmi lesquelles figure l'alopecie. Les patients préfèrent anticiper la façon dont ils vont pouvoir la gérer plutôt que de la subir⁽¹²⁾.
- **Se couper les cheveux relativement courts** pour éviter les chutes par plaques, proscrire l'utilisation de teinture ou de tout autre produit agressif.
- **Laver les cheveux et le cuir chevelu avec un shampoing doux**, non détergent et haute tolérance, pendant les traitements et lors de la repousse.
- **Pour le coiffage**, utiliser les mains plutôt que la brosse à cheveux.



L'innovation utile
depuis 1930

LES CAUQUILLOUS
BP 100 - 81506 LAVAUUR Cedex - France

Téléphone : 33 (0)5 63 58 88 00
Télécopie : 33 (0)5 63 58 86 66

Retrouvez toutes nos informations sur
www.ducray.com


Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique