



HAL
open science

Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel

Julia Mahieu

► **To cite this version:**

Julia Mahieu. Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02087496

HAL Id: dumas-02087496

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02087496>

Submitted on 2 Apr 2019

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 février 2019

par

Julia MAHIEU

Née le 10 novembre 1992 à Harfleur (76)

Effets indésirables cutanés majeurs des principales
thérapies anticancéreuses :
Prise en charge et étude de cas au Centre Henri
Becquerel

Président du jury : Professeur Rémi Varin, PU-PH pharmacie clinique
CHU Rouen

Directeur de thèse : Professeur Mikaël Daouphars, Pharmacien
Centre Henri Becquerel

Membres du jury : Docteur Olivier Rigal, Oncologue
Centre Henri Becquerel
Docteur Emilie Darbet-Andrieu, Dermatologue
Clinique Mathilde

Remerciements

A mon directeur de thèse, Professeur Mikaël Daouphars,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour la rapidité de vos réponses, pour m'avoir aidé à tenir les délais qui m'étaient impartis, pour votre disponibilité, vos conseils et votre patience, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A mon président du jury, Professeur Rémi Varin,

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse et de juger mon travail, veuillez accepter ma reconnaissance la plus sincère.

A Docteur Olivier Rigal,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre accueil et votre amabilité lors de mon stage hospitalier en oncologie au Centre Henri Becquerel.

A Docteur Emilie Darbet-Andrieu,

Pour votre gentillesse et votre réponse enthousiaste quant au fait de devenir membre de mon jury de thèse, veuillez trouver l'expression de ma considération.

A Ludivine Desfougères, Benjamin Wehrlé, Lucile Louin, Anne Friess et Fabien Friess, et à leurs les équipes officinales,

Pour votre accueil chaleureux, pour m'avoir appris le métier de pharmacien d'officine, pour votre encadrement, pour le partage de vos connaissances, pour vos conseils, vos encouragements et pour l'expérience que vous m'avez apporté, veuillez trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A mes parents, Maxime et Vanna,

Sans qui ce parcours n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir permis de réaliser ces études.

Pour avoir toujours cru en moi, pour votre soutien, votre disponibilité, vos encouragements, vos petites attentions, je vous remercie infiniment. J'en suis arrivée là en grande partie grâce à vous, merci de m'avoir toujours poussé. Merci pour votre amour inconditionnel. Merci d'être toujours là pour moi.

A ma sœur, Olivia,

Pour tes bons conseils, pour m'avoir consolé quand ça n'allait pas, pour avoir toujours été là pour me motiver, pour ta joie de vivre et pour tous ces moments, devenus rares, passés ensemble, ma chère sœur, je te remercie plus que tout et je te témoigne tout mon attachement et mon amour. Tu es la personne qui me manquera le plus en ce jour de soutenance.

A mon Maximilien,

Pour ton soutien inlassable pendant ces études et dans ma vie au quotidien, pour ton aide précieuse lors de mon écriture, pour tes conseils avisés, pour ta relecture, pour ta patience lors de mes révisions d'examens et pour tous ces bons moments passés à tes côtés et ceux à venir, je te remercie sincèrement et je t'adresse tout mon amour. Merci pour ta bienveillance, ton humour, ton amour et pour le bonheur que tu me m'apportes chaque jour.

A mes amis d'enfance, Agathe, Ninoue, Marion, Amandine, Clémentine, Noémie, Théo, Etienne, Julien, Corentin et Pierre,

Pour vos rires, votre soutien et vos encouragements, je vous en suis reconnaissante. Merci d'être là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments. A nos soirées, nos repas, nos vacances, et à tous ces futurs moments, je souhaitais vous dire que je tiens à vous. Vous êtes des amis en or. Que notre amitié dure toujours.

**A mes amies de pharmacie,
Clara, Margaux, Clémence, Jordane, Clémence, Agathe, Claire et Elise,**

Pour ces bons moments passés à sortir, rire, se détendre, stresser, réviser et à se soutenir... Je suis heureuse de vous avoir rencontré, et j'espère que nous continuerons à partager d'autres belles choses ensemble. Merci pour votre réconfort et pour votre amitié.
Clémence, un grand merci pour ton aide lors de la distribution de mes questionnaires.

A toute ma famille, du Nord et du Sud,

Pour votre soutien, pour votre amour, votre bonté, vos appels, et vos petits mots, je vous remercie profondément. Merci à vous qui êtes venus en ce jour et j'ai une pensée pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer.

A mes beaux-parents, Astrid, Christophe, Antoine et Nathalie,

Pour vos perpétuels encouragements pendant ces années d'études. Merci, du fond du cœur, pour votre accueil dans votre grande famille, pour votre générosité et votre gentillesse.

A Marion et Louise,

Un grand merci d'avoir accepté de me relire, alors que le délai était assez court.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Bactériologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

PROFESSEURS CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Anaïs SOARES	Bactériologie
------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIÉE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR
1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des enseignants.....	6
Liste des figures.....	23
Liste des tableaux.....	25
I. Introduction.....	27
II. Structure et physiologie de la peau.....	28
1. L'épiderme	29
1.1. Les kératinocytes	29
1.2. La jonction dermo-épidermique.....	32
1.3. Les mélanocytes	32
1.4. Les cellules de Langerhans	33
1.5. Les cellules de Merkel	33
2. Le derme.....	33
3. L'hypoderme	34
III. Les thérapies anticancéreuses.....	36
1. Chimiothérapies	38
1.1. Les antimétabolites	40
1.1.1. Les anti-pyrimidiques	40
1.1.1.1. Molécules de la famille.....	41
1.1.1.2. Mode d'action	41
1.1.1.3. Effets indésirables cutanés.....	43
1.1.2. Les antifoliques.....	43
1.1.2.1. Molécules de la famille.....	44
1.1.2.2. Mode d'action	44
1.1.2.3. Effets indésirables cutanés.....	45
1.1.3. Inhibiteur de la ribonucléotide réductase, l'hydroxyurée.....	45
1.1.3.1. Molécule et indications	45
1.1.3.2. Mode d'action	46
1.1.3.3. Effets indésirables cutanés.....	46
1.2. Les alkylants	46
1.2.1. Les dérivés du platine.....	47
1.2.1.1. Molécules et indications	47

1.2.1.2.	Mode d'action	47
1.2.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	48
1.2.2.	Les oxazophorines	48
1.2.2.1.	Molécules et indications	48
1.2.2.2.	Mode d'action	49
1.2.2.3.	Effets indésirables cutanés.....	49
1.3.	Les inhibiteurs de topoisomérases	49
1.3.1.	Les inhibiteurs de topoisomérases I.....	50
1.3.1.1.	Molécules et indications	50
1.3.1.2.	Mode d'action	50
1.3.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	50
1.3.2.	Les inhibiteurs de topo-isomérases II.....	51
1.3.2.1.	Molécules et indications	51
1.3.2.2.	Mode d'action	51
1.3.2.3.	Effets indésirables cutanés.....	51
1.3.3.	Les agents intercalants, les anthracyclines	52
1.3.3.1.	Molécules de la famille.....	52
1.3.3.2.	Mode d'action	53
1.3.3.3.	Effets indésirables cutanés.....	53
1.3.4.	Agent scindant l'ADN, la bléomycine	54
1.3.4.1.	Molécule et indications.....	54
1.3.4.2.	Mode d'action	54
1.3.4.3.	Effets indésirables cutanés.....	55
1.4.	Les perturbateurs des microtubules, les poisons du fuseau	55
1.4.1.	Les taxanes	56
1.4.1.1.	Molécules et indications	56
1.4.1.2.	Mode d'action	57
1.4.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	57
2.	Thérapies ciblées	58
2.1.	Les inhibiteurs de facteurs de croissance	59
2.1.1.	Les anti-EGFR.....	59
2.1.1.1.	Les anticorps monoclonaux.....	60
2.1.1.2.	Les inhibiteurs de tyrosine kinases.....	62
2.1.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	63

2.1.2.	Les inhibiteurs du récepteur PDGF.....	64
2.1.2.1.	Molécules et indications	64
2.1.2.2.	Mode d'action	64
2.1.2.3.	Effets indésirables cutanés.....	65
2.2.	Les inhibiteurs de l'angiogénèse : les anti-VEGF	66
2.2.1.	Les anticorps monoclonaux.....	66
2.2.1.1.	Molécules et indications	66
2.2.1.2.	Mode d'action	66
2.2.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	66
2.2.2.	Les inhibiteurs de tyrosine kinases.....	67
2.2.2.1.	Molécules et indications	67
2.2.2.2.	Mode d'action et effets indésirables cutanés.....	67
2.3.	Les inhibiteurs des voies de transduction	68
2.3.1.	Les anti-BRAF.....	69
2.3.1.1.	Molécules et indications	69
2.3.1.2.	Mode d'action	69
2.3.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	69
2.3.2.	Les inhibiteurs de mTor	70
2.3.2.1.	Molécules et indications	70
2.3.2.2.	Mode d'action	70
2.3.2.3.	Effets indésirables cutanés.....	71
2.3.3.	Les inhibiteurs de MEK.....	71
2.3.3.1.	Molécules et indications	71
2.3.3.2.	Mode d'action	71
2.3.3.3.	Effets indésirables cutanés.....	71
3.	Immunothérapies	72
3.1.	Introduction et présentation	72
3.2.	Immunothérapie cellulaire	74
3.3.	Inhibiteurs des points de contrôle immunologique	75
3.3.1.	Immunothérapie par blocage de la molécule CTLA4	76
3.3.1.1.	Molécule et indications.....	76
3.3.1.2.	Mode d'action	76
3.3.1.3.	Effets indésirables cutanés.....	78
3.3.2.	Les anti-PD1.....	78

3.3.2.1.	Molécules et indications	78
3.3.2.2.	Mode d'action	78
3.3.2.3.	Effets indésirables cutanés.....	79
3.3.3.	Les anti-PDL1	79
3.3.3.1.	Molécules et indications	79
3.3.3.2.	Mode d'action	80
3.3.4.	Synthèse sur les inhibiteurs de points de contrôle	80
IV.	Effets indésirables cutanés et prise en charge	82
1.	Rash acnéiforme (papulo-pustuleux)	82
1.1.	Introduction.....	82
1.2.	Présentation clinique	83
1.3.	Molécules inductrices	85
1.4.	Prise en charge et conseils	85
2.	Le syndrome main-pied.....	89
2.1.	Introduction.....	89
2.2.	Présentation clinique	89
2.2.1.	Syndrome main-pied des chimiothérapies.....	92
2.2.2.	Syndrome main-pied des thérapies ciblées	93
2.3.	Molécules inductrices	94
2.3.1.	Les chimiothérapies.....	94
2.3.2.	Les thérapies ciblées.....	95
2.4.	Conseils et prise en charge.....	95
3.	Le syndrome PATEO	99
3.1.	Introduction.....	99
3.2.	Présentation clinique	99
3.3.	Molécules inductrices	101
3.4.	Conseils et prise en charge.....	101
4.	Eruptions maculo-papuleuses (ou rash maculo-papuleux).....	101
4.1.	Présentation clinique	101
4.2.	Molécules inductrices	103
4.3.	Prise en charge et conseils	103
5.	Syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrose épidermique toxique (NET).....	104
5.1.	Introduction.....	104
5.2.	Présentation clinique	104

5.3.	Molécules inductrices	106
5.4.	Prise en charge et conseils	107
6.	Xérose et prurit.....	108
6.1.	Introduction.....	108
6.2.	Présentation clinique	108
6.3.	Molécules inductrices	110
6.4.	Conseils et prise en charge.....	110
7.	Fissures cutanées	112
7.1.	Introduction.....	112
7.2.	Présentation clinique	112
7.3.	Molécules inductrices	113
7.4.	Conseils et prise en charge.....	113
8.	Modifications unguéales	115
8.1.	Introduction.....	115
8.2.	Présentation clinique	115
8.2.1.	Pousse de la tablette unguéale	116
8.2.2.	Aspect de la tablette unguéale.....	116
8.2.3.	Dyschromies	117
8.3.	Molécules inductrices	118
8.4.	Conseils et prise en charge.....	118
9.	Complications unguéales.....	119
9.1.	Introduction.....	119
9.2.	Présentation clinique	119
9.2.1.	Paronychie.....	119
9.2.2.	Onycholyse	121
9.3.	Molécules inductrices	122
9.3.1.	Paronychie	122
9.3.2.	Onycholyse	122
9.4.	Conseils et prise en charge.....	123
9.4.1.	Paronychie	123
9.4.2.	Onycholyse	124
10.	Modifications des cheveux et alopecie	125
10.1.	Introduction	125
10.2.	Présentation clinique	125

10.2.1.	Chimiothérapies	125
10.2.2.	Thérapies ciblées	127
10.2.3.	Immunothérapie.....	129
10.2.4.	Hormonothérapie.....	129
10.3.	Molécules inductrices.....	130
10.3.1.	Chimiothérapies	130
10.3.2.	Thérapies ciblées	131
10.3.3.	Immunothérapie.....	131
10.3.4.	Hormonothérapie.....	132
10.4.	Conseils et prise en charge	132
11.	Mucites et toxicités endobuccales	134
11.1.	Introduction	134
11.2.	Présentation clinique	135
11.2.1.	Chimiothérapies	136
11.2.2.	Thérapies ciblées	138
11.3.	Molécules inductrices.....	139
11.3.1.	Chimiothérapies	139
11.3.2.	Thérapies ciblées	140
11.4.	Conseils et prise en charge	140
12.	Changement de pigmentation	144
12.1.	Introduction	144
12.2.	Présentation clinique	145
12.2.1.	Chimiothérapies	145
12.2.2.	Thérapies ciblées	148
12.2.3.	Immunothérapies	149
12.3.	Molécules inductrices.....	149
12.3.1.	Chimiothérapies	149
12.3.2.	Thérapies ciblées	149
12.3.3.	Immunothérapies	150
12.4.	Conseils et prise en charge	150
13.	Réaction d'hypersensibilité immédiate	150
13.1.	Introduction	150
13.2.	Présentation clinique	150
13.3.	Molécules inductrices.....	151

13.3.1.	Chimiothérapies	151
13.3.2.	Thérapies ciblées	152
13.4.	Conseils et prise en charge	152
14.	Photosensibilité.....	153
14.1.	Introduction	153
14.2.	Présentation clinique	153
14.3.	Molécules inductrices.....	155
14.3.1.	Chimiothérapies	155
14.3.2.	Thérapies ciblées.....	155
14.4.	Conseils et prise en charge	156
15.	Sclérodermie et changement de peau	156
15.1.	Introduction	156
15.2.	Présentation clinique	156
15.3.	Molécules inductrices.....	157
15.4.	Conseils et prise en charge	157
16.	Tumeurs cutanées induites.....	158
16.1.	Introduction	158
16.2.	Présentation clinique	158
16.3.	Molécules inductrices.....	159
16.4.	Conseils et prise en charge	160
V.	Etude de cas au Centre Henri Becquerel.....	161
1.	Introduction	161
2.	Matériel et Méthodes.....	161
3.	Résultats	163
3.1.	Caractéristiques de la population	163
3.2.	Les thérapies anticancéreuses	165
3.3.	Les effets indésirables rapportés	166
3.4.	Les informations et conseils délivrés par les professionnels de santé	167
3.5.	Le DLQI.....	168
3.6.	Focus sur les patientes atteintes d'un cancer du sein (néo-adjuvant, adjuvant et métastatique).....	169
3.7.	Focus sur les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante.....	171
4.	Discussion	175
VI.	Conclusion.....	180

Table des annexes.....	181
Bibliographie.....	209
Serment de Galien.....	214

Liste des figures

Figure 1 Structure de la peau (d'après le laboratoire dermatologique La Roche Posay)	29
Figure 2 Part de chaque groupe de thérapies anticancéreuses dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (EMA/ANSM/INCa) 2015.....	36
Figure 3 Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision. Etat des lieux en 2015 (INCa)	37
Figure 4 Action des différentes classes de chimiothérapies sur le cycle cellulaire d'une cellule (9)	38
Figure 5 Sites d'action cellulaires des chimiothérapies (9)	40
Figure 6 Principales voies de signalisation en amont de l'EGFR, d'après Dr Cortot (Pneumologie, Lille).....	59
Figure 7 Sites de blocage des anti-CTLA4 et anti-PD1	74
Figure 8. Mécanisme d'action des anticorps anti CTLA4, d'après E. Ileana, et al. (28)	77
Figure 9. Atteinte folliculaire dorsale sous anti-EGFR.....	84
Figure 10. Lésions acnéiformes devenant croûteuses dues aux anti-EGFR, selon le site OncoBretagne.....	84
Figure 11.Eruption acnéiforme sur le torse par le cetuxumab (20).....	84
Figure 12. Patient atteinte de rash sévère pendant un traitement anti-EGFR, d'après oncologypro.esmo.org.....	84
Figure 13. Syndrome main-pied de la paume par l'étoposide (20).....	91
Figure 14. Syndrome main-pied, OMÉDIT Centre Val de Loire	91
Figure 15 Perte des empreintes digitales (16)	92
Figure 16 Présence de plaques écailleuses érythémateuses violacées sur le dos de la main, caractéristique du syndrome PATEO (37)	100
Figure 17 Présence de plaques écailleuses érythémateuses violacées sur la droite du tendon d'Achille et onycholyse et hémorragie sous-unguéale des ongles (37)	100
Figure 18. Eruptions maculopapuleuses sous imatinib (38).....	102
Figure 19. Eruption morbilliforme, d'Après le Collège National des Enseignants de Dermatologie.....	103
Figure 20. Aspect précoce de nécrolyse épidermique : bulles et couleur ardoisée, d'après Jean-Claude Roujeau	106

Figure 21. Aspect caractéristique de décollement de l'épiderme nécrosé, d'après Jean-Claude Rousseau.....	106
Figure 22. Xérose cutanée avec squames ichtyosiformes, d'après service de Dermatologie-Vénérologie du CHU d'Ouagadougou	109
Figure 23. Fissures cutanées au talon, d'après blog.epiderm.co.....	113
Figure 24. Fissures cutanées des doigts, d'après blog.epiderm.co	113
Figure 25. Schéma de l'ongle, d'après le blog Elsevier-Masson	115
Figure 26. Ligne de Beau, d'après news-medical.net.....	116
Figure 27. Hemorragies filiformes sur un doigt, d'après Dr REYNIER-RIZZI.....	117
Figure 28.Paronychie du gros orteil, d'après Edith Duhard, La presse Medicale	121
Figure 29. Onycholyse, d'après Robert Baran, Revue francophone des laboratoires	121
Figure 30. Evolution d'une trichomégalie sous anti-EGFR, d'après Oncolie.....	129
Figure 31. Mucite (stomatite), d'après blog.epiderm.co	135
Figure 32. Hyperpigmentation flagellée, d'après J. Hardy et E. Guinard dans le John Libbey	147
Figure 34. Papillomes, selon e-semio.org	159
Figure 33. Kérato-acanthome, selon atlas-dermato.org	159
Figure 35. Mélanome, d'après scienceetavenir.fr.....	159
Figure 36. Types de traitement anticancéreux reçus chez les 120 patients.....	164
Figure 37. Proportion des différents primitifs dans la population (n = 120).....	165
Figure 38. Type d'effets indésirables ressentis, tous grades confondus, chez les 120 patients	167
Figure 39. Score du DLQI chez les 120 patients.....	169
Figure 40. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, tous grades confondus (n =91).....	170
Figure 41. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante (n =46).....	172
Figure 42 Diagramme indiquant comment les médecins calculent la surface corporelle lors de la classification du degré de rougeurs provoquées par un traitement à base d'inhibiteurs de points de contrôle (27).....	183

Liste des tableaux

Tableau 1. Molécules anti-pyrimidiques, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et l'HAS).....	41
Tableau 2. Molécules antifoliques, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	44
Tableau 3. Inhibiteur de la ribonucléotide réductase, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	45
Tableau 4. Molécules dérivées du platine, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	47
Tableau 5. Molécules d'oxazophorines, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	48
Tableau 6. Inhibiteurs de topoisomérase I, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	50
Tableau 7. Inhibiteur de topo-isomérase II, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	51
Tableau 8. Agents intercalants, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	52
Tableau 9. Agent scindant l'ADN, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	54
Tableau 10 Taxanes, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal) (5).....	56
Tableau 11. Anticorps monoclonaux anti-EGFR, cible, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	60
Tableau 12. Inhibiteurs de tyrosine kinases anti-EGFR, cibles, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	62
Tableau 13. Inhibiteurs du PDGF, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	64
Tableau 14. Anticorps monoclonal anti-VEGF, cible, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	66
Tableau 15. Inhibiteurs de tyrosine kinases anti-VEGF, cibles, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	67
Tableau 16. Anti-BRAF, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	69
Tableau 17. Inhibiteurs de mTor, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	70
Tableau 18. Inhibiteur de MEK, nom commercial et indication (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	71
Tableau 19. Anti-CTLA4, nom commercial et indication (d'après le Vidal et Arcagy.org)....	76
Tableau 20. Anti-PD1, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	78
Tableau 21. Anti-PDL1, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org).....	79

Tableau 22. Fréquences des effets cutanés liées aux différents types d'inhibiteurs de points de contrôle (adaptation d'Haanen et al., 2017) (27).....	80
Tableau 23. Agents cytotoxiques alopeciant ; adapté de Ralph Trueb MD. Chemotherapy-induced alopecia. Semin Cutan Med Surg. 2009 (3,8).....	130
Tableau 24. Thérapies ciblées alopeciantes (8).....	131
Tableau 25. Chimiothérapies mucitogènes (41).....	139
Tableau 26. Thérapies ciblées mucitogènes (8)	140
Tableau 27. Différentes formes topographiques de l'hyperpigmentation (non mutuellement exclusives) (12)	147
Tableau 28. Caractéristiques de la population (n = 120).....	163
Tableau 29. Effets indésirables rapportés, toutes thérapies et cancers confondus chez les patients, et tous grades confondus	166
Tableau 30. Informations et conseils des patients par l'oncologue et par le pharmacien d'officine	167
Tableau 31. Score de qualité de vie des patients	168
Tableau 32. Age moyen et type de prise en charge chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (n = 91).....	169
Tableau 33. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, tous grades confondus	170
Tableau 34. Score de qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein.....	171
Tableau 35. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante, tous grades confondus	171
Tableau 36. Score de qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante	172
Tableau 37. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et sous paclitaxel, tous grades confondus	173
Tableau 38. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et sous paclitaxel, tous grades confondus	174

I. Introduction

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine était estimé à 210 882 pour les hommes et 173 560 pour les femmes (1). Selon l'INCa (Institut National du Cancer), de nouvelles projections font état de 214 000 cas chez l'homme, majoritairement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum, et 186 000 chez la femme en 2017. Le cancer du sein reste de loin le plus fréquent devant les cancers du côlon-rectum et du poumon (2).

Le taux d'incidence baisse ou tend à se stabiliser depuis 2005 : chez les hommes, on observe une baisse de 1,3 % entre 2005 et 2012, liée à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate (2). Chez les femmes, on voit un ralentissement de la progression : + 0,2 % par an entre 2005 et 2012 versus + 1,6 % entre 1980 et 2005 (2).

Alors que le nombre de nouveaux cas de cancers augmente chaque année en France, nombreux sont les patients démunis face aux symptômes de leur maladie mais aussi face aux effets indésirables de leur traitement. Certaines thérapies anticancéreuses sont associées à un large éventail d'effets indésirables cutanés qui touche la peau, les cheveux et les ongles. Ces effets dermatologiques peuvent causer un inconfort et altérer de manière significative leur qualité de vie(3).

Par exemple, le rash lié aux anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) peut nécessiter une modification de dose ou une interruption de traitement et cela peut affecter négativement le résultat clinique (3).

L'étiologie de chaque effet indésirable dermatologique est fortement dépendante du type de thérapie anticancéreuse ou de la cible spécifique de la molécule dans le cas des thérapies ciblées (3). Tandis que les mécanismes physiopathologiques de tous les effets indésirables dermatologiques n'ont pas été élucidés, un grand travail est réalisé pour les comprendre et les identifier (3).

Les effets indésirables cutanés ont un impact autant physique que psychologique. Le nombre de chimiothérapie par voie orale, disponible en officine, ne cesse d'augmenter et les conseils du pharmacien d'officine face aux effets indésirables cutanés peuvent être renforcés.

De multiples choix s'offrent à lui afin de limiter ces contraintes, de soulager le patient atteint de cancer et d'améliorer son bien-être et sa qualité de vie.

II. Structure et physiologie de la peau

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur de notre corps. Elle assure la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant et nous protège des agressions extérieures. C'est l'organe le plus important en termes de poids et de surface avec environ deux mètres carrés pour cinq kilos de poids (4). La structure de la peau est complexe et se subdivise en trois couches superposées avec, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés (5). Les follicules pileux, à l'origine des poils, correspondent à une invagination de l'épiderme se prolongeant jusqu'au derme profond (5). On retrouve :

- Les glandes sébacées qui sécrètent du sébum, à la base des follicules pileux
- Les glandes sudoripares qui sécrètent la sueur et permettent le phénomène de transpiration. Elles sont en moyenne au nombre de deux à cinq milliards chez l'Homme (4). Ces glandes comprennent les glandes eccrines et apocrines.

Les glandes eccrines sont très nombreuses et ubiquitaires. Elles sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau par le biais d'un canal excréteur. Elles élaborent un liquide aqueux, incolore et salé : la sueur (4).

Les glandes apocrines se localisent préférentiellement au niveau des plis axillaires, des plis inguinaux et des plis interfessiers. C'est une sécrétion opaque grasse et alcaline par le biais d'un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilosébacé, en aval de la glande (4). Le sébum et la sueur forment le film hydrolipidique à la surface de l'épiderme (5).

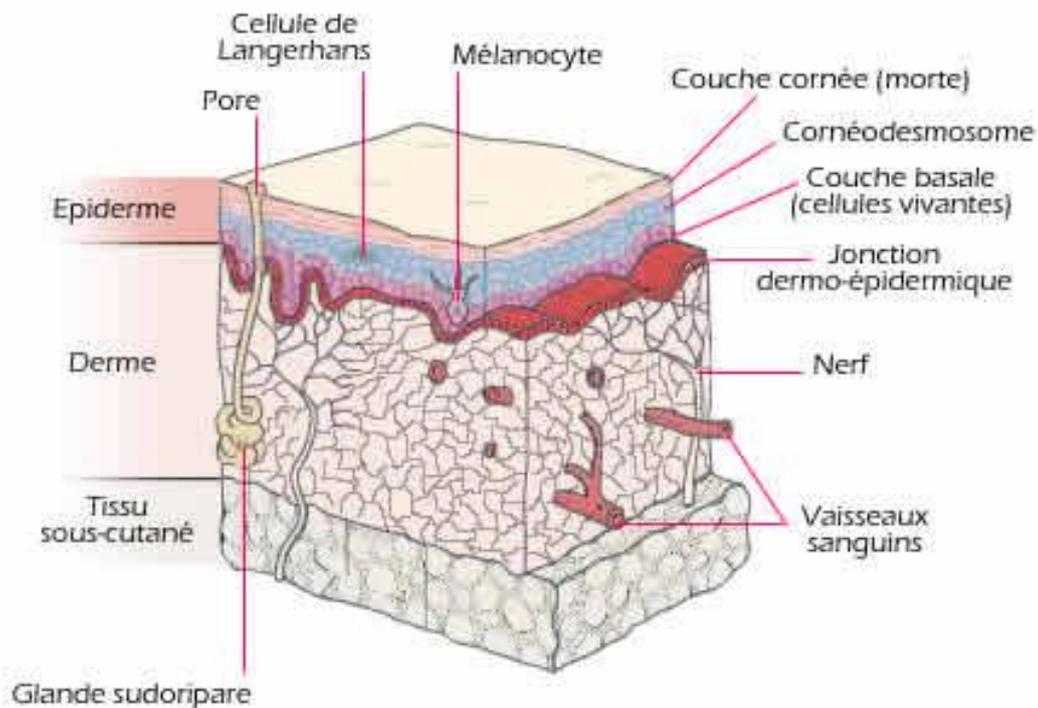


Figure 1 Structure de la peau (d'après le laboratoire dermatologique La Roche Posay)

1. L'épiderme

L'épiderme est une couche mince superficielle non vascularisée, dont l'épaisseur varie entre un et quatre millimètres (4). Il est en constant renouvellement : c'est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique.

Il assure des fonctions indispensables telles que la protection contre les agressions de notre environnement (substances chimiques, agents microbiens ou allergènes). Il établit une barrière qui régule les échanges entre milieu extérieur et milieu intérieur (5).

L'épiderme n'est pas vascularisé, l'apport de nutriments nécessaires à son fonctionnement est assuré par le derme sous-jacent (6).

1.1. Les kératinocytes

L'épiderme est constitué principalement de kératinocytes (80 à 90 %). Son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocyte tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale (4), en trois semaines environ pour une peau normale.

Les kératinocytes sont également des cellules à activité immunologique pouvant exprimer des antigènes et certaines molécules d'adhésion leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Des cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...) sont aussi produites par ces cellules.

Les kératinocytes de l'épiderme sont divisés en quatre couches, respectivement de la profondeur à la superficie :

- **Couche basale ou *stratum germinatum*** (activité proliférative intense) : couche unique de cellules reposant sur la membrane basale

Ce sont elles qui donnent naissance à celles qui occupent les couches supérieures.

Au niveau de la couche basale, les kératinocytes représentent une seule assise de cellules cylindriques (parmi lesquelles on trouve les cellules souches de l'épiderme), qui est directement en contact avec la jonction dermo-épidermique (5).

Les kératinocytes basaux comprennent trois populations : les cellules souches de l'épiderme que l'on trouve particulièrement au niveau des crêtes épidermiques interpapillaires, les cellules amplificatrices qui se divisent avant d'entrer dans les compartiments de différenciation et les cellules post-mitotiques qui restent en position basale (4).

- **Couche spinieuse ou *stratum spinosum*** (ou encore corps muqueux de Malpighi) : quatre à six rangées de cellules superposées

Elles s'aplatissent progressivement en remontant vers la surface. Le nombre de tonofilaments (minuscules filaments de kératine) augmente et les cellules sont solidement attachées les unes aux autres par des structures protéiques spécifiques, les desmosomes (5). Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux.

- **Couche granuleuse ou *stratum granulosum*** : trois à quatre strates de cellules compactées ; le noyau commence à dégénérer et les organites à disparaître.

Elle contient des kératinosomes (ou corps lamellaires), qui seront déversés dans l'espace extracellulaire, participant ainsi à la constitution du ciment intercellulaire (5). Les grains de kératohyaline (précurseurs de la filaggrine et du *Natural Moisturizing Factor*) sont aussi visibles (5).

Au fur et à mesure de la montée des kératinocytes vers la couche cornée, ils tendent à se différencier et c'est cette couche ultime qui constitue la barrière cutanée.

- **Couche cornée ou *stratum corneum*** : elles représentent quatre à vingt couches de cellules.

La couche cornée est constituée d'un amas de cornéocytes (cellules aplaties), soudées par des jonctions serrées et un ciment extracellulaire constitué principalement de lipides (céramides, acides gras libres, triglycérides, cholestérol). Les cornéocytes sont en fait des kératinocytes aplaties ayant perdu leur noyau et leurs organites.

Ces cellules apoptotiques sont considérées comme mortes mais elles sont fonctionnelles au niveau enzymatique. Seules restent dans le cytoplasme des fibres de kératine. Cette couche superficielle desquame physiologiquement (5).

Le ciment intercellulaire permet d'assurer une fonction barrière efficace en formant le ciment intercornéocytaire. Il participe à la régulation de la perméabilité épidermique, dont le rôle est tout à fait fondamental tant vis-à-vis de l'extérieur que de l'intérieur (5). Le ciment intercellulaire est hydrophobe, ainsi la perte hydrique se retrouve limitée.

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum, c'est le film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau mais laisse passer des petites molécules, permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et certains cosmétiques (4).

Le stratum corneum joue un rôle fondamental dans cette dernière fonction, évitant ainsi l'apparition de la xérose cutanée (5). Ceci est notamment possible grâce au film hydrolipidique formé en surface (avec le sébum), à la cohésion des cornéocytes entre eux, au ciment hydrophobique intercornéocytaire ou encore au Natural Moisturizing Factor (NMF) intracornéocytaire (5).

L'expression des kératines, protéines structurales organisées en filaments, se modifie progressivement au cours du programme de différenciation des kératinocytes (de la couche basale à la couche cornée) (5). Les kératines représentent le composant protéique majoritaire des kératinocytes : elles sont présentes dans toutes les couches de l'épiderme, mais cette différenciation épidermique s'accompagne de modifications qualitatives et quantitatives de

leur expression (30 % des protéines au niveau des kératinocytes basaux, 85 % dans la couche cornée) (5).

1.2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique assure l'adhésion de l'épiderme et la polarisation des cellules souches de la couche basale (6) ; elle assure la communication cellulaire et les échanges entre le derme et l'épiderme. C'est une zone acellulaire composée de différents éléments de la matrice extracellulaire et qui possède une organisation très spécifique (6). Dans sa partie supérieure, les membranes plasmiques des kératinocytes forment des structures d'adhésion forte, appelées hémidesmosomes (6).

Les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire et les desmosomes lient les kératinocytes entre eux (4). Les desmosomes se transforment en cornéodesmosomes une fois arrivés à la couche cornée.

1.3. Les mélanocytes

Les mélanocytes sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme (4). Chaque mélanocyte possède des structures intracellulaires appelées mélanosomes, où s'effectuent la synthèse et la maturation de granules pigmentaires colorés : les mélanines (5). Ils offrent une protection contre le soleil et donnent une couleur à la peau grâce aux phéomélanines (pigments jaune-rouge) et eumélanines (pigments brun-noir). La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané (4). Les mélanocytes reposent sur la membrane basale et sont intercalés entre les kératinocytes. Ces cellules ont une forme dendritique.

Un mélanocyte prend en charge la photoprotection des kératinocytes voisins (unité épidermique de mélanisation) : cette coopération se fait entre un mélanocyte et plusieurs dizaines de kératinocytes par l'intermédiaire de multiples prolongements cellulaires allongés, les dendrites (5). Synthétisée à l'intérieur du mélanocyte et mûrissant progressivement dans les mélanosomes (structure intracellulaire du mélanocyte où sont synthétisés les granules pigmentaires), la mélanine monte dans les dendrites puis est transférée et internalisée par les kératinocytes voisins (cytocrine) (5).

1.4. Les cellules de Langerhans

Elles représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques et appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a (4).

Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les exprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) pour activer les lymphocytes T (4). Situées dans le *stratum spinosum* et placées côte à côte, elles forment une première ligne de défense et assurent une fonction sentinelle immunologique indispensable contre les différents types d'agressions extérieures, notamment les allergènes (5).

1.5. Les cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtal et qui ont une fonction de mécanorécepteur (4). Les cellules de Merkel sont associées aux terminaisons nerveuses sensibles situées au niveau de la couche basale (6). Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds ; elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel (4).

2. Le derme

Ce tissu conjonctivo-élastique assure plusieurs fonctions tout à fait indispensables : métabolique (vaisseaux sanguins), de soutien (consistance de la peau), de défense (macrophages et cellules dendritiques) et de réparation (processus de cicatrisation) (5). Le derme assure les propriétés mécaniques nécessaires au maintien de l'intégrité cutanée mais il présente également des réseaux denses vasculaires et lymphatiques permettant l'apport de nutriments à l'épiderme (6).

Véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes, que sont les fibroblastes et de cellules mobiles, que sont les cellules sanguines (4). On trouve des fibres de

collagène, d'élastine et de réticuline qui se mêlent à ces cellules. Le collagène donne à la peau sa résistance et l'élastine son élasticité. Les fibroblastes synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de la matrice cellulaire. La matrice extracellulaire est composée de fibres élastiques et de collagène baignant dans la substance fondamentale.

La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides et parmi eux, l'acide hyaluronique, identifié par le bleu de toluidine (4). L'épiderme est dépourvu de vaisseaux, alors que le derme en possède, et ils s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme.

Le derme est aussi composé de bulbes pileux, de glandes sébacées et sudoripares. Le derme se divise en deux parties : le derme papillaire, qui est le plus proche de la jonction épidermique, et le derme réticulaire sous-jacent.

Dans sa partie supérieure, le derme papillaire est en contact direct avec la jonction dermo-épidermique avec laquelle il forme des invaginations caractéristiques appelées « papilles dermiques » (6) (jonction entre le derme et l'épiderme). Le derme est composé d'une matrice extracellulaire lâche de collagène, de type I majoritairement, et possède une densité cellulaire élevée due à la présence de fibroblastes responsables de la production et du remodelage de la matrice et de cellules immunitaires assurant la défense de l'organisme (6).

Le derme réticulaire, en profondeur, est formé de fibres plus épaisses de collagène de type I : il est donc plus dense et moins cellularisé (6).

3. L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus ; elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme (4). L'hypoderme permet d'ancrer la peau aux fascias des muscles et des os (6). L'hypoderme est rattaché à la partie profonde du derme par des extensions des fibres élastiques et de collagène, qui entourent les lobules adipeux formés par les adipocytes (5).

C'est un tissu conjonctif lâche contenant un réseau vasculaire très dense. Il n'y a pas de rupture franche entre ces deux tissus, mais un changement de composition progressive (5). Elle a un rôle dans l'amortissement des chocs et dans la protection du froid par isolation

thermique et mécanique. L'hypoderme est la principale réserve énergétique de l'organisme grâce au stockage des lipides sous forme de triglycérides.

Les cellules souches, dérivées des cellules adipeuses, apparaissent une cible de plus en plus intéressante pour le traitement du vieillissement cutané mais aussi d'autres pathologies du fait notamment de la production de facteurs de croissance comme le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), l'*Insulin-Like Growth Factor* (IGF), *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) et le *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1) (4). Elles auraient notamment un effet anti-radicalaire, stimulant de la synthèse et de la migration des fibroblastes (4).

L'hypoderme sert également d'interface entre le derme et les structures mobiles situées en dessous de lui, comme les muscles et les tendons (5).

III. Les thérapies anticancéreuses

Une tumeur se développe à la suite d'une multiplication et d'une prolifération anarchique de certaines cellules (7). Ces dysfonctionnements résultent d'une accumulation d'erreurs au sein de l'ADN de ces cellules (7). Ces erreurs, des anomalies ou altérations moléculaires, peuvent entraîner des perturbations au sein des cellules ou de leur environnement menant au développement, à la croissance et/ou à la propagation de la tumeur (7).

La répartition des thérapies anticancéreuses en 2015 était la suivante :

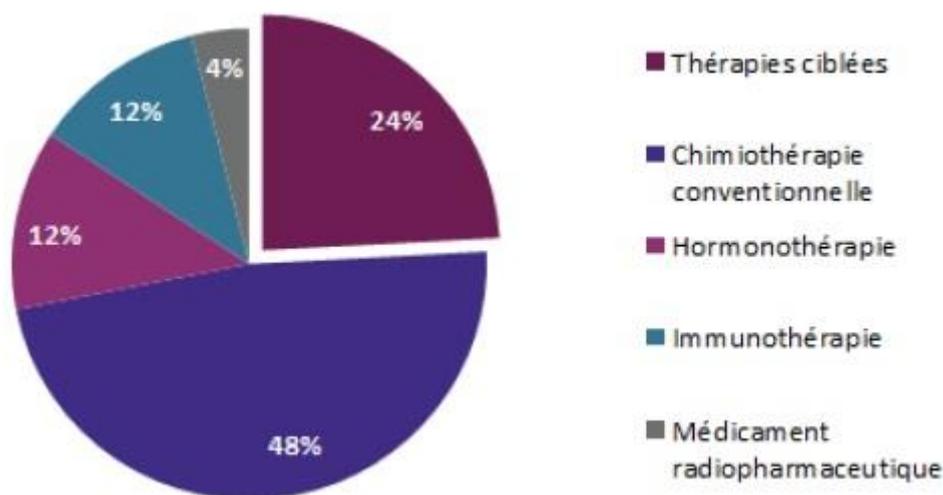


Figure 2 Part de chaque groupe de thérapies anticancéreuses dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (EMA/ANSM/INCa), 2015

Les thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance (7). Lorsqu'elles sont utilisées en association à une chimiothérapie conventionnelle, elles sont fréquemment poursuivies seules après l'arrêt des cytotoxiques (7).

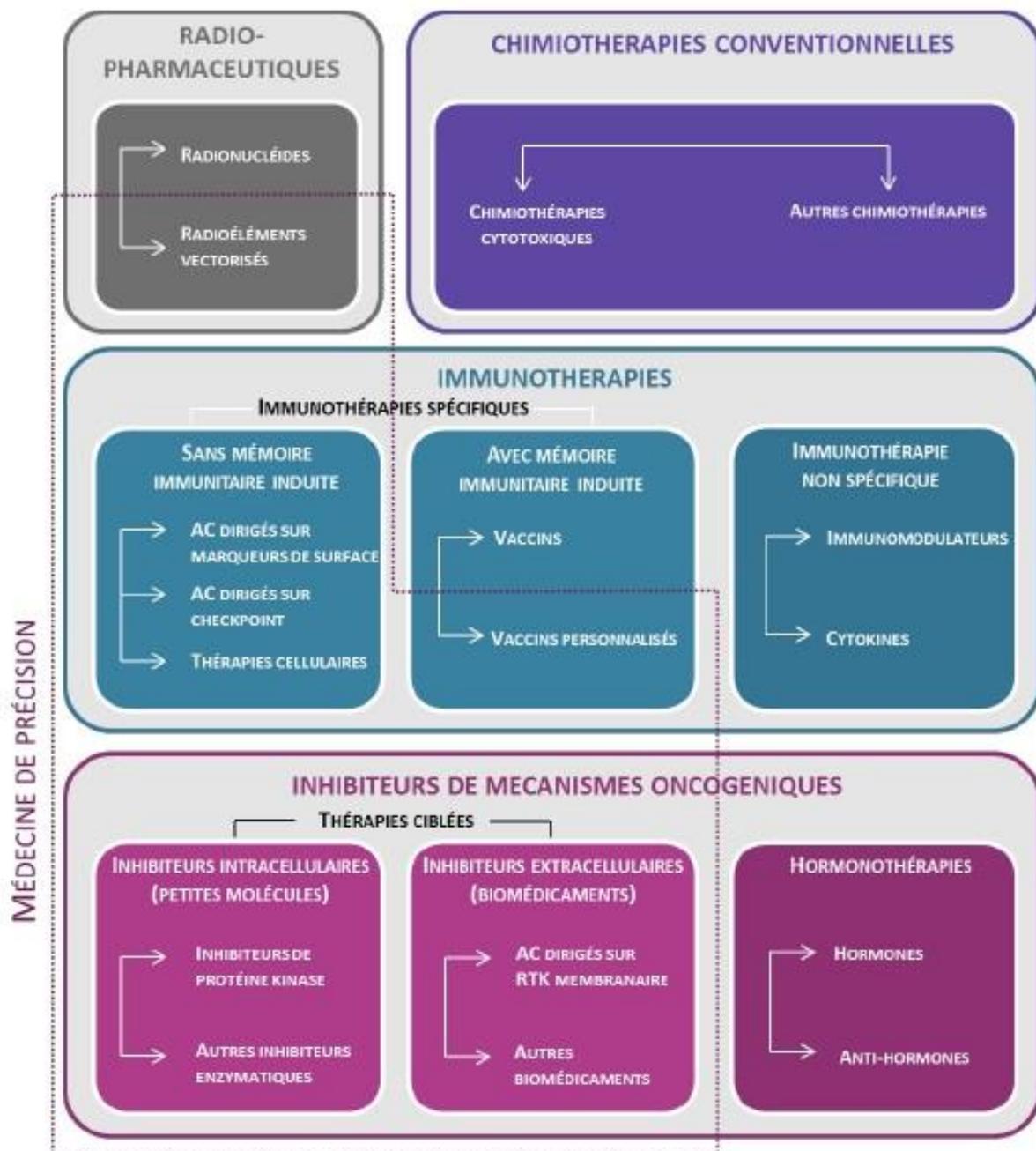


Figure 3 Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision. Etat des lieux en 2015 (INCa)

Abréviations : AC = anticorps ; RTK = récepteur tyrosine kinase

L'Institut National du Cancer propose de classer les médicaments anticancéreux en quatre grandes catégories en fonction de leur action pharmacologique : les chimiothérapies conventionnelles, les radiopharmaceutiques, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (7).

Nous développerons par la suite, les principales thérapies anticancéreuses engendrant fréquemment des effets indésirables cutanés.

1. Chimiothérapies

La plupart des agents de chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses en affectant la synthèse ou la fonction de l'ADN au cours du cycle de reproduction de la cellule (8). Les autres molécules agissent sur l'ARN, les microtubules.

ACTION / CYCLE CELLULAIRE

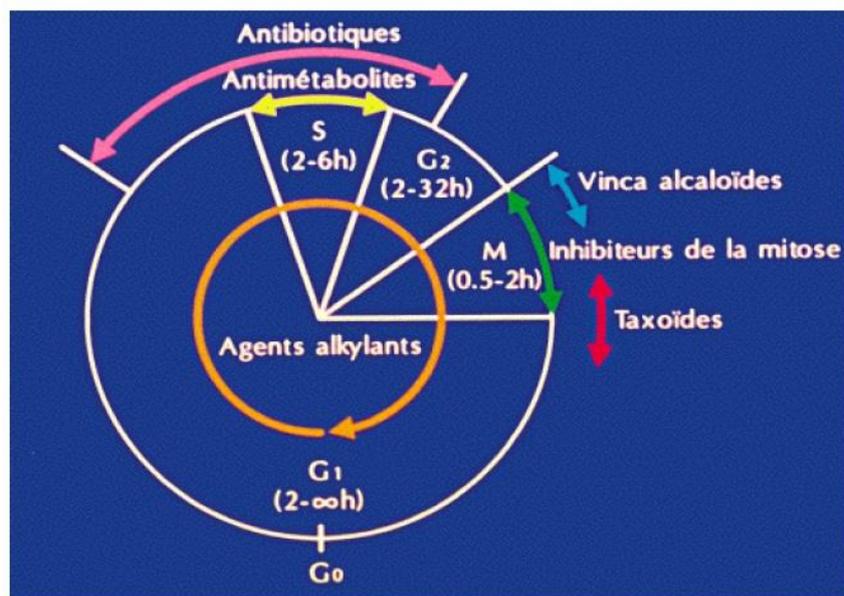


Figure 4 Action des différentes classes de chimiothérapies sur le cycle cellulaire d'une cellule (9)

Le cycle cellulaire est composé :

- D'une **phase G₁**, phase de pause où la cellule possède un exemplaire de ses chromosomes.

C'est la phase la plus longue et la plus variable. Tous les métabolismes ont lieu à l'exception de la synthèse de l'ADN (10). Selon les cancers, 75 à 90 % des cellules sont dans cette phase et sont donc peu sensibles aux médicaments « cycle-dépendants » (10).

- Puis vient la **phase S** qui est une phase de synthèse de l'ADN (duplication du génome) et se prépare ensuite la réplication.
- Ensuite la **phase G₂** fait son apparition, c'est une « pause », la cellule attend le signal d'entrée en mitose.

Cette phase permet la constitution de l'appareil mitotique (polymérisation des microtubules entre autres) (10). Pendant cette phase, la cellule synthétise des protéines et a donc besoin de transcrire son ADN en ARNm (10).

- La **mitose ou phase M**, est une phase de division qui génère deux cellules filles à partir d'une cellule mère.

Cette phase est rapide et est constituée par la succession de la prophase (condensation des chromosomes puis disparition de la membrane nucléaire), de la métaphase (polymérisations et dépolymérisations des microtubules qui conduisent à la localisation équatoriale des chromosomes), de l'anaphase (migration polaire des chromosomes) et de la télophase (division cellulaire) (10).

Certains médicaments sont dits « cycle-dépendants » car ils n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire quelle qu'en soit la phase (exemple des agents alkylants) alors que d'autres sont « phase-dépendants » et ne sont actifs que pendant une phase précise du cycle (exemple des poisons du fuseau mitotique qui sont actifs en phase M) (10).

Ainsi, si on veut utiliser un produit « cycle-dépendant », il faut préalablement faire entrer les cellules dans le cycle cellulaire en les sortant de la phase G0 : ceci peut être obtenu par une réduction de la masse tumorale ou par l'utilisation d'adriamycine (ou doxorubicine) (10).

On retrouve quatre grandes familles : les anti-métabolites, les alkylants, les inhibiteurs de topo-isomérases et les poisons du fuseau. Le schéma suivant indique les nombreux sites d'action sur la cellule des chimiothérapies.

SITES D'ACTION CELLULAIRES

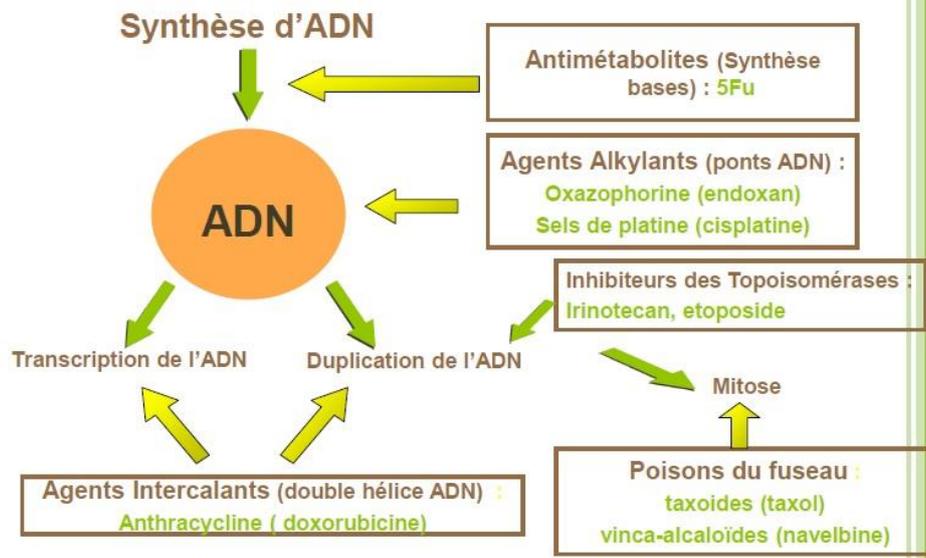


Figure 5 Sites d'action cellulaires des chimiothérapies (9)

Nous nous intéresserons aux chimiothérapies soulevant le plus d'effets indésirables cutanés (liste non exhaustive).

1.1. Les antimétabolites

1.1.1. Les anti-pyrimidiques

Ce sont des molécules interférant avec la synthèse de l'ADN. Les antimétabolites sont de structure proche des acides nucléiques et vont s'incorporer à leur place et donc pénétrer dans le processus anabolique. D'autres vont inhiber des enzymes nécessaires à la synthèse des nucléotides (thymidylate synthétase, ribonucléotide réductase).

1.1.1.1. Molécules de la famille

Tableau 1. Molécules anti-pyrimidiques, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et l'HAS)

DCI	Nom commercial	Principales indications
5-Fluorouracile	Fluorouracile®	Par voie systémique : cancer colorectal, estomac, œsophage, ovaire, ORL, sein
Capécitabine	Xeloda®	Cancer gastrique, colorectal, sein
Cytarabine	Aracytine®	Leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques
Gemcitabine	Gemzar®	Cancer vessie, adénocarcinome pancréas, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome épithélial ovaire, sein
Azacitidine	Vidaza®	Leucémie myélomonocytaire chronique, leucémie aiguë myéloblastique, syndrome myélodysplasique

Le chef de file, le 5-Fluorouracile (5-FU), dont l'uracile est fluoré sur un carbone en position 5, a été découvert en 1957. A cette époque, Heidelberger, de l'Université de Wisconsin (USA) avait observé que les rats présentant un cancer du foie utilisaient plus rapidement l'uracile, base de la structure de l'ARN, au niveau de la tumeur que dans les tissus sains (11).

1.1.1.2. Mode d'action

Pour la plupart, ces substances exercent des effets complexes passant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN mais aussi en s'incorporant dans l'ADN et/ou l'ARN à la place des nucléotides normaux (10), ce qui va en altérer le métabolisme et la fonction.

- Le 5-fluorouracile (5-FU) agit sur la phase S du cycle cellulaire. Il est actif par voie intraveineuse.

C'est un inhibiteur direct de la thymidylate synthétase, enzyme impliquée dans la méthylation de l'uracile pour obtenir la thymine, nécessaire à la synthèse de l'ADN. L'uracile détient une autre fonction, elle entre dans la composition des ARNs qui président à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

La thymidylate synthétase a pour substrat naturel la dUMP (désoxy Uridine-Mono-Phosphate). Le 5-FU va se métaboliser dans l'organisme en 5F-dUMP (5-fluoro-2'-déoxyuridine-monophosphate) qui détient plus d'affinité avec la thymidylate synthétase que son substrat naturel. Cette liaison entraîne un blocage de la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN, qui freine la prolifération cellulaire.

D'autre part, le 5-FU est phosphorylé et triphosphaté (5F-UTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes et de la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures.

Dans les protocoles de chimiothérapie, le 5-FU est souvent associé à de l'acide folinique (Elvorine®, Folinoral®, Lederfoline®, Osfolate®) (11) pour former un complexe avec la thymidylate synthétase. Cette combinaison majore fortement la cytotoxicité du 5-FU vis-à-vis des cellules tumorales, en générant du 5,10-méthylène tétrahydrofolate puissamment cytotoxique (11).

- La capécitabine est une prodrogue du 5-FU utilisée par voie orale.

Elle remplace l'association 5-FU + acide folinique. La capécitabine a besoin d'une biotransformation en trois étapes avant de devenir du 5-FU.

- La cytarabine ou cytosine arabinoside est active par voie intraveineuse.

C'est un nucléoside avec un arabinose à la place du ribose ; c'est un analogue structural de la 2'-déoxycytidine qui s'incorpore dans l'ADN.

Avec la création de cet ADN non-viable, l'ADN polymérase est bloquée et donc son action sur la phase de synthèse de l'ADN l'est également.

- La gemcitabine est utilisée par voie intraveineuse ; c'est un antimétabolite de seconde génération qui est un analogue fluoré et phosphorylé de la déoxycytidine (11).

La gemcitabine agit aussi lors de la phase S de synthèse de l'ADN. La ribonucléotide réductase agit comme unique catalyseur des réactions qui produisent des désoxynucléosides triphosphates destinés à la synthèse de l'ADN. La gemcitabine est une molécule qui inhibe la ribonucléotide réductase, après sa phosphorylation intracellulaire en gemcitabine triphosphate. On assiste ensuite à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN et il s'en suit une induction du processus de lyse cellulaire programmée.

- L'azacitidine modifie la base cytosine en introduisant un azote.

C'est un agent hypométhylant qui s'incorpore dans l'ADN et inhibe l'ADN méthyltransférase. Une méthylation aberrante se formera. Il se produira une activation des voies de dégradation de l'ADN. Les cellules non prolifératives sont relativement insensibles à l'azacitidine.

Elle a aussi une action cytotoxique directe sur les cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse.

1.1.1.3. Effets indésirables cutanés

Les anti-pyrimidiques sont à risque de mucites et l'effet secondaire caractéristique de cette famille est le syndrome main-pied qui disparaît à l'arrêt, même transitoire du médicament (11).

En général, on peut noter des hyperpigmentations cutanées et muqueuses (incluant l'hyperpigmentation supravéineuse serpiginieuse pour le 5-FU), des naevus éruptifs, une photosensibilité, un lupus induit, des modifications unguéales et des paronychies, un syndrome sclérodermique, des fissures, exanthèmes maculopapuleux (sauf capécitabine)... (5) (Liste non exhaustive).

Le 5-fluorouracile donne un risque de photosensibilisation sur la zone perfusée. Il peut engendrer une forte desquamation lors du syndrome main-pied. Il est cependant peu alopeciant.

La gemcitabine, elle, n'induit pas d'alopécie. Elle peut néanmoins faire apparaître un pseudo-érysipèle, une pustulose exanthématique aiguë généralisée (comme la cytarabine), des œdèmes périphériques, une vasculite, un syndrome de Stevens-Johnson ou des nécroses digitales.

La cytarabine peut conduire à une réaction d'hypersensibilité immédiate, un érythème toxique à la chimiothérapie, une alopecie ou une nécrolyse épidermique toxique (5).

1.1.2. Les antifoliques

L'acide folique (ou vitamine B9) est indispensable à la synthèse de l'ARN et ADN. L'acide folique vient du mot latin « *folium* » qui signifie « feuille » (les feuilles sont riches en acide folique).

Les besoins sont particulièrement importants pour toutes les cellules normales en croissance rapide (embryon, fœtus, enfant, épithélium) mais aussi, bien entendu, pour les cellules cancéreuses (11). L'acide folique va subir plusieurs réductions permettant de générer de l'acide tétrahydrofolique qui est un cofacteur indispensable à la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique (thymidine), passant par la thymidylate synthétase (11).

1.1.2.1. Molécules de la famille

Tableau 2. Molécules antifoliques, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Méthotrexate	Ledertrexate®, Novatrex®, Imeth®, Metoject®, Nordimet®	Cancer bronchopulmonaire à petites cellules, cancer ovaire, vessie, sein, ORL, choriocarcinomes placentaires, leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes non hodgkiniens, sarcome os (maladie Crohn, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et psoriasis)
Permetrexed	Alimta®	Cancer poumon, mésothéliomes pleuraux
Raltitrexed	Tomudex®	Cancer colorectal métastatique

Le méthotrexate a été découvert en 1949 à la suite des travaux de Sidney Farber sur l'aminoptérine (11) (antagoniste de l'acide folique).

1.1.2.2. Mode d'action

- Le méthotrexate :

Cette molécule inhibe une enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR) durant la phase S du cycle cellulaire. La DHFR est impliquée dans la transformation de l'acide folique en acide folinique, lui-même impliqué dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. C'est une inhibition de forte affinité mais compétitive, car l'ajout d'acide folique va venir contrebalancer le phénomène d'inhibition. L'acide folique est donc l'antidote du méthotrexate.

Le méthotrexate inhibe aussi la protéine assurant le transport actif des folates et la thymidylate synthétase, impliquée dans la méthylation de l'uracile en thymine.

- Le permetrexed :

C'est un analogue de l'acide folique. Il inhibe la thymidylate synthétase, la DHFR et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase, qui sont des enzymes folates-dépendantes clés pour la biosynthèse de novo de la thymidine et des nucléotides puriques entraînant des défauts de l'ARN et de synthèse de l'ADN (11). Il est plus puissant et présente un plus large spectre d'activité antitumorale que les autres antimétabolites tels que le fluorouracile, le méthotrexate ou le raltitrexed (11).

- Le raltitrexed :

C'est un analogue du méthotrexate qui a vu le jour pour limiter le phénomène de résistance. Il inhibe également la thymidylate synthétase de façon directe.

1.1.2.3. Effets indésirables cutanés

Des mucites peuvent être induites par le permétrexed. Il est susceptible de faire apparaître une hyperpigmentation diffuse, des exanthèmes maculopapuleux, un prurit, une nécrolyse épidermique toxique, un pityriasis lichénoïde, des œdèmes périphériques, un pseudo-érysipèle, une alopécie, un syndrome sclérodermiforme, une pustulose exanthématique aiguë généralisée et des modifications unguéales (5) (Liste non exhaustive).

Le méthotrexate est photosensibilisant.

1.1.3. Inhibiteur de la ribonucléotide réductase, l'hydroxyurée

1.1.3.1. Molécule et indications

Tableau 3. Inhibiteur de la ribonucléotide réductase, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Hydroxyurée	Hydrea®	Hémopathies malignes (leucémies myéloïdes chroniques)

1.1.3.2. Mode d'action

L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide est une molécule qui dérive de l'urée.

Son action n'est pas en rapport avec une intercalation ou un mécanisme analogue à celui des antimétabolites. Cette molécule est une inhibitrice de la ribonucléotide réductase. Cette enzyme est impliquée dans le passage d'un ribose en désoxyribose (donc passage d'ARN à ADN) et a un rôle dans la réparation de l'ADN. Avec l'hydroxyurée, il en résulte un blocage de la synthèse de l'ADN. Elle n'induit pas de blocage au niveau de l'ARN ni au niveau de la synthèse des protéines.

L'action de l'hydroxycarbamide est rapide et s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse. Elle inhibe d'abord la granulopoïèse, puis la thrombocytopoïèse et en dernier lieu, l'érythropoïèse (12).

1.1.3.3. Effets indésirables cutanés

L'hydroxyurée peut entraîner des hyperpigmentations cutanées et unguéales, des exanthèmes lichénoïdes, un lupus induit, des modifications unguéales, des mucites et ulcérations aphtoïdes, une alopecie, une xérose et des lésions ichtyosiformes, un syndrome main-pied, une photosensibilité, un érythème toxique à la chimiothérapie, un syndrome sclérodermiforme... (Liste non exhaustive).

1.2. Les alkylants

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène (proton) par un groupement alkyle (méthyle, éthyle, propyle... en fonction du nombre de carbone) (10). A priori, cette alkylation peut se faire sur toutes les molécules hydrogénées mais en cancérologie, on considère que seule l'alkylation du matériel génétique concoure à l'effet toxique (10). Les alkylants sont extrêmement réactifs et vont produire des lésions covalentes entre les brins d'ADN, ce qui a pour effet d'entraver les processus de réplication et de transcription (10). Les alkylants vont créer des ponts intrabrins, interbrins, interhélices ou avec un complexe ADN-protéine. Les liaisons se font principalement entre les groupes phosphates et guanine de l'ADN.

1.2.1. Les dérivés du platine

1.2.1.1. Molécules et indications

Tableau 4. Molécules dérivées du platine, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Cisplatine	Cisplatine®	Cancer vessie, tête et cou, poumon, ovaire, testicule, thyroïde, col utérus, endomètre, sein, ORL, prostate...
Carboplatine	Carboplatine®	Traitement référence cancer ovaire (en association avec le Taxol®), voies aérodigestives, poumon
Oxaliplatine	Oxaliplatine®, Eloxatine®	Cancers colorectaux, pancréas, estomac, protocole FOLFOX (avec 5-FU et acide folinique)

L'intérêt thérapeutique des sels de platine a été découvert de manière fortuite par Barnett Rosenberg en 1965, qui étudiait les effets des courants électriques sur les cultures de bactéries, *Escherichia coli* (*E. coli*) (13). Il constate que près des électrodes en platine, dans le tampon contenant du chlorure d'ammonium (NH₄Cl), la croissance des bactéries est inhibée et qu'elles sont fragmentées : l'explication est donnée par le fait que les sels de platine forment des complexes comprenant des ions ammonium et chlore (13).

Le cisplatine a été décrit pour la première fois par le chimiste italien, Michele Peyrone en 1884 ; son introduction s'est déroulée dans les années 1970 (13).

Le carboplatine a été découvert en 1975.

1.2.1.2. Mode d'action

Les sels de platine fonctionnent comme des alkylants, en agissant sur de nombreux constituants cellulaires (ADN, ARN, phospholipides membranaires, éléments du cytosquelette). Ils nécessitent une biotransformation intracellulaire qui remplacera les deux atomes Chlore des sels de platines (chlore pour le cisplatine, groupes carboxylates pour le carboplatine) par deux molécules d'H₂O intracellulaire. L'alkylation se réalise par leurs atomes de chlore sur l'azote 7 des guanines de l'ADN. On aura alors une « platinisation » de l'ADN (= formation d'adduits), responsable de la cytotoxicité. La formation de pontages intra-brins majoritairement, créée par les adduits, entre les deux chaînes de l'ADN, va

empêcher l'ouverture des brins d'ADN et inhiber la réplication de l'ADN, ce qui entraîne une mort cellulaire.

La cytotoxicité est directement corrélée avec la quantité de platine liée à l'ADN (et donc au nombre de ponts intra-brins observés).

1.2.1.3. Effets indésirables cutanés

Le cisplatine est la molécule ayant la plus forte liaison aux protéines plasmatiques, c'est pour cela que c'est aussi la molécule la plus toxique et ayant le plus d'effets indésirables. Cette molécule peut favoriser la survenue de réaction d'hypersensibilité immédiate, de mucites, de modifications unguéales, d'exanthèmes maculo-papuleux, d'un syndrome main-pied, d'hyperpigmentations cutanées (incluant l'hyperpigmentation supravéineuse serpiginieuse)... (Liste non exhaustive).

1.2.2. Les oxazophorines

1.2.2.1. Molécules et indications

Tableau 5. Molécules d'oxazophorines, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Cyclophosphamide	Endoxan®	Cancer sein (protocole FEC 100), ovaire, sarcomes, neuroblastomes, lymphomes hodgkiniens ou non (protocole CHOP*), myélomes, certaines leucémies aiguës lymphoïdes
Ifosfamide	Holoxan®	Sarcomes, hémopathies malignes

*CHOP = Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine (doxorubicine), Oncovin® (vincristine) et Prednisone

Les oxazophorines ont été synthétisées il y a une cinquantaine d'années pour améliorer la stabilité et réduire la toxicité des moutardes azotées (13). L'ifosfamide a été synthétisée en 1965 ; elle passe la barrière hémato-méningée.

1.2.2.2. Mode d'action

Ce sont des pro-drogues qui nécessitent une activation au niveau hépatique par des cytochromes P450 (oxydation) pour être converties en molécules actives et exercer leur effet alkylant (13). L'effet alkylant est identique aux moutardes à l'azote : la formation de deux ions aziridinium permet une bis-alkylation avec la guanine, l'adénine ou la cytosine qui va générer un dimère avec les ions aziridinium (pontage inter ou intrabrin).

La bis-alkylation est plus difficile à réparer que les alkylations simples. Le cycle cellulaire va stopper son développement et les processus de réparation seront débordés, entraînant ainsi une mort cellulaire.

1.2.2.3. Effets indésirables cutanés

L'alopécie est l'effet indésirable essentiel ; les autres complications sont beaucoup plus rares : érythème acral, onychodystrophies, hypermélanoses, éruptions acnéiformes...

On peut parfois observer avec le cyclophosphamide, des angio-œdèmes et urticaires, des mucites, des modifications unguéales, un syndrome main-pied, des hyperpigmentations cutanées et unguéales, des vasculites...

1.3. Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles règlent le surenroulement de l'ADN. Il existe deux types de topoisomérases :

- La topoisomérase I : elle réalise une coupure simple brin de l'ADN
- La topoisomérase II (ADN gyrase) : elle réalise une coupure double brin de l'ADN et permet un déroulement des brins, indispensable à la transcription

Ces deux types de topoisomérases engendrent des coupures transitoires. Une ressoudure est ensuite privilégiée. Elles permettent d'enlever des supertours dans les molécules d'ADN. Elles jouent un rôle essentiel lors de nombreuses étapes de la vie cellulaire comme la réplication, la transcription, la séparation des chromosomes.

1.3.1. Les inhibiteurs de topoisomérases I

1.3.1.1. Molécules et indications

Tableau 6. Inhibiteurs de topoisomérases I, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Irinotécan	Campto®	Cancer colon-rectum
Topotécan	Hycantin®	Cancer ovaire avancé

1.3.1.2. Mode d'action

L'irinotécan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine. L'irinotécan et son puissant métabolite actif, le SN38, sont des inhibiteurs de la topoisomérase I qui produisent une cassure monobrin de l'ADN (14). L'inhibition se produit en phase S de synthèse du cycle cellulaire, en bloquant préférentiellement les cellules en division. L'activité cytotoxique est fonction du temps de contact avec les cellules.

Le topotécan empêche lui aussi la détorsion en aval de la fourche de réplication. Il stabilise le complexe covalent topoisomérase I/ADN avec une cassure monobrin ; étape intermédiaire du mécanisme catalytique.

1.3.1.3. Effets indésirables cutanés

L'irinotécan peut être à l'origine de rashes inflammatoires peu spécifiques mais assez fréquents (10 % des cas), de lésions muqueuses et d'alopécie (15). Il peut générer des exanthèmes maculopapuleux, des mucites, une hyperhidrose ou un syndrome main-pied.

Le topotécan est le plus souvent responsable d'exanthèmes peu sévères.

1.3.2. Les inhibiteurs de topo-isomérases II

1.3.2.1. Molécules et indications

Tableau 7. Inhibiteur de topo-isomérases II, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Etoposide	Etopophos®, Celltop®	Carcinome embryonnaire testicule, cancers bronchiques, hémopathies malignes, lymphomes hodgkiniens ou non, leucémies aigües, choriocarcinomes placentaires

C'est un dérivé de la podophyllotoxine (substance d'origine naturelle, *Podophyllum peltatum* ou *Podophyllum emodi*, dont les rhizomes sont riches en résine mais aussi extraite de la mandragore, *Mandragora officinarum*).

1.3.2.2. Mode d'action

L'étoposide inhibe la topoisomérase II et bloque la cellule en phase S, empêchant l'entrée en mitose des cellules tumorales, qui permet le déroulement des deux brins d'ADN (14). L'étoposide va empêcher la ressoudure des deux brins d'ADN.

1.3.2.3. Effets indésirables cutanés

L'étoposide peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, des phénomènes de rappel, des acnés induites et de rares alopecies (15). On peut également observer des hyperpigmentations et des modifications unguéales, des exanthèmes maculopapuleux, un prurit, un syndrome main-pied, des mucites, des fissures anales, un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique...

1.3.3. Les agents intercalants, les anthracyclines

1.3.3.1. Molécules de la famille

Tableau 8. Agents intercalants, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
<i>Anthracyclines</i>		
Daunorubicine	Cérubidine®, Daunoxome®	Leucémies, lymphomes
Doxorubicine	Adriblastine®	Cancers bronchopulmonaires, estomac, ovaire, vessie, sein, leucémies, myélomes multiples, lymphome malin non Hodgkinien, maladie de Hodgkin, sarcome des os et des tissus mous, tumeurs solides de l'enfant...
Doxorubicine liposomale pégylée (action prolongée)	Caelyx®	Cancer sein en monothérapie métastatique, cancer ovarien stade avancé, sarcome de Kaposi associé au SIDA
Citrate de doxorubicine (encapsulé dans liposomes)	Myocet®	Cancer du sein métastatique en association avec cyclophosphamide
Idarubicine (dérivé daunorubicine)	Zavedos®	Leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques
Epirubicine (dérivé doxorubicine)	Farmorubicine®	Protocole FEC 100 cancer sein, cancer ovaire et nombreux autres cancers
<i>Anthracènediones</i>		
Mitoxantrone	Novantrone®	Cancer du sein avancé, cancer prostate, certaines leucémies aiguës, lymphomes non-hodgkiniens

En 1963, un chercheur, le docteur Di Marco, détecta une activité anticancéreuse d'une nouvelle classe d'antibiotiques isolés d'une bactérie, une actinobactérie, sur certains modèles de tumeurs de souris (14). Leur suffixe « -rubicine » rappelle leur couleur rouge rubis intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable (10). Les anthracyclines sont des antibiotiques extraits d'actinobactéries du genre *Streptomyces* (10).

La daunorubicine a été la première anthracycline, suivie quelques temps plus tard de la doxorubicine, qui est la molécule de référence.

La recherche des anthracyclines de deuxième génération a été réalisée afin de découvrir des molécules ne présentant pas de chimiorésistance avec les premières, ni de toxicité pour le cœur. L'épirubicine et l'idarubicine ont été commercialisés en 1991. La mitoxantrone date de 1985.

1.3.3.2. Mode d'action

Le mécanisme d'action des anthracyclines est varié, on trouve :

- Une inhibition de l'ADN topoisomérase II, enzyme responsable de la cassure bicaténaire de l'ADN nécessaire à la transcription
- Une intercalation entre les bases de l'ADN par l'intermédiaire de sa structure plane, mais ne suffisant pas à arrêter la division cellulaire
- Une activité oxydoréductrice induisant une production importante de radicaux libres (anions superoxydes, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle radicalaire) dans les mitochondries ; délétère pour les cellules cancéreuses peu dotées d'enzymes contre les radicaux libres, mais également pour certaines cellules saines naturellement déficitaires en superoxyde dismutase comme les cellules du myocarde
- Une peroxydation des lipides membranaires qui donne une augmentation de la perméabilité de la membrane et donc la sortie d'éléments intracellulaires dans le compartiment extracellulaire

La doxorubicine liposomale pégylée est incluse dans des liposomes pégylés, c'est-à-dire dans de très petites sphères lipidiques recouvertes d'une substance chimique appelée polyéthylène glycol (16). Ceci réduit la vitesse à laquelle le principe actif est dégradé et lui permet ainsi de circuler plus longtemps dans le sang (16). Cette encapsulation réduit également ses effets sur les cellules et les tissus non cancéreux et donc certains effets secondaires (16).

Le citrate de doxorubicine, lui, est encapsulé dans des liposomes. Chez l'animal, la doxorubicine encapsulée dans les liposomes réduit la distribution vers le cœur et la muqueuse gastro-intestinale, par comparaison à la doxorubicine conventionnelle, alors que l'efficacité anticancéreuse est maintenue (HAS, Commission du 05/09/2011).

1.3.3.3. Effets indésirables cutanés

Les anthracyclines induisent très souvent une alopecie et des mucites sont aussi observées.

Quant à la doxorubicine lyposomale pégylée, le syndrome main-pied survient dans environ 15 % des cas (16).

La doxorubicine peut entraîner des réactions d’hypersensibilité immédiate, un lupus induit, une photosensibilité, des nævi éruptifs, un érythème toxique à la chimiothérapie, un syndrome main-pied, des hyperpigmentations cutanées et unguéales (incluant une hyperpigmentation supraveineuse serpiginieuse), des modifications unguéales, une onycholyse (5) (Liste non exhaustive).

1.3.4. Agent scindant l’ADN, la bléomycine

1.3.4.1. Molécule et indications

Tableau 9. Agent scindant l’ADN, nom commercial et principales indications (d’après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Bléomycine	Bléomycine Bellon®	Carcinomes épidermoïdes, cancers ORL, cancer peau, vessie, testicule, col utérus, organes génitaux externes, lymphomes malins non hodgkiniens...

La bléomycine a été découverte en 1962 par Umezawa, un chercheur japonais (14). Cette molécule provient de *Streptomyces verticillus*, bactéries filamenteuses Gram positif non pathogènes.

1.3.4.2. Mode d’action

La bléomycine se fixe à l’ADN (action intercalante et chélatante) pour générer une cassure double et simple brin. Il s’en suivra une inhibition de la division cellulaire, de la croissance et de la synthèse d’ADN.

Dans une moindre mesure, la bléomycine touche également la synthèse de l’ARN et des protéines (17). Le principal facteur de la sélectivité tissulaire de la bléomycine est la différence au niveau du cycle cellulaire : les cellules en phase G2 et M du cycle cellulaire sont les plus sensibles (17).

1.3.4.3. Effets indésirables cutanés

La bléomycine détient une toxicité cutanéomuqueuse avec une hyperpigmentation du tronc (incluant des hyperpigmentations supraveineuses serpiginieuses et flagellées), des érythèmes et un syndrome main-pied.

Elle peut créer des fibroses, un phénomène de Raynaud, une gangrène et une nécrose, un syndrome sclérodermique, des mucites, des modifications unguéales, une alopecie, un prurit, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome de Stevens-Johnson (5)... Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

1.4. Les perturbateurs des microtubules, les poisons du fuseau

La tubuline constitue les microtubules du fuseau mitotique et a donc un rôle fondamental dans la mitose. Elle a d'autres fonctions cellulaires comme la mobilité, la cohésion et la forme de la cellule (cytosquelette), le transport axonal de neurotransmetteurs, le mouvement des cils et flagelles.

La tubuline est constituée de deux sous-unités, alpha et bêta. Ce sont des séquences homologues de 450 acides aminés. Ces deux sous-unités vont se réunir pour se polymériser en protofilaments, qui eux vont s'associer treize fois pour donner les microtubules. Ces microtubules sont des structures dynamiques qui vont se polymériser et se dépolymériser en permanence.

Les microtubules sont les constituants essentiels du fuseau mitotique qui guident la séparation du matériel génétique de la cellule mère vers les deux cellules filles.

Deux catégories de médicaments interfèrent avec la tubuline et les microtubules : les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline (en métaphase) qui sont les alcaloïdes de la Pervenche (ou vinca-alcaloïdes) et les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline (en anaphase) qui sont les taxanes. Tous les médicaments de cette famille sont caustiques au point d'injection et nécessitent des précautions et une surveillance particulière (10). On doit prévenir l'extravasation et des mesures d'urgence seront à mettre en place rapidement en cas de survenue (10).

Nous nous intéresserons uniquement aux inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline qui sont susceptibles d'induire des effets indésirables cutanés.

1.4.1. Les taxanes

1.4.1.1. Molécules et indications

Tableau 10 Taxanes, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal) (5)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Docétaxel	Taxotère®	Cancer sein, cancer bronchique non à petites cellules, prostate, cancers gastriques, ORL
Paclitaxel	Taxol®	Cancer ovaire, sein, cancer bronchique non à petites cellules, tumeurs génitales, col utérin, vessie, voies aérodigestives supérieures, angiosarcomes, sarcomes de Kaposi associés au SIDA
Nab-paclitaxel	Abraxane®	Cancer sein métastatique, adénocarcinome pancréas métastatique (avec gemcitabine), cancer bronchique non à petites cellules (avec carboplatine)
Cabazitaxel	Jevtana®	Cancer prostate métastatique

Le paclitaxel et le docétaxel font partie de la classe des taxanes, agents cytotoxiques, et sont parmi les agents de chimiothérapies les plus prescrits en oncologie, et plus particulièrement dans les cancers gynécologiques (18).

Durant les années 1960, l'US National Cancer Institute (NCI) a réalisé un criblage de plus de 30 000 produits naturels dont un a été sélectionné (19). Le paclitaxel provient de l'écorce de l'If du Pacifique (*Taxus brevifolia*) dont un extrait a été isolé en 1967 par Wall et al ; ils décriront sa structure chimique en 1971. Le potentiel clinique est apparu seulement quand Horowitz et ses collègues ont décrit le mécanisme d'action unique du paclitaxel en 1979. Un problème de solubilité de la molécule retarde les essais cliniques jusqu'en 1983 (19).

Ce n'est qu'en 1992 que le produit est commercialisé (18). Seulement, cette écorce est non renouvelable et la quantité nécessaire pour la synthèse du paclitaxel est trop importante. En effet, sa production est très limitée car dix kilos d'écorce fournissent seulement un gramme de médicament, permettant trois cycles de chimiothérapie et il aurait fallu abattre plusieurs arbres centenaires (20).

Dans les années 1980, des chercheurs du laboratoire Rhône-Poulenc (actuellement laboratoires Aventis), en collaboration avec le Centre National de Recherche Scientifique

français, établissent une molécule semi-synthétique, le docétaxel, à partir d'un précurseur (19) : le 10-désacétyl-baccatine III. Celui-ci a été extrait à partir d'aiguilles d'If d'Europe (*Taxus baccata*), cet If étant une source renouvelable. Le docétaxel a été commercialisé à partir de 1995.

L'hémisynthèse du paclitaxel et du docétaxel est née, à partir du 10-désacétyl-baccatine III, extraite des feuilles d'If.

1.4.1.2.Mode d'action

Les taxanes inhibent la dépolymérisation des microtubules en anaphase de la mitose. Cela engendre des conséquences au niveau cellulaire telles qu'une inhibition de la mitose, un blocage du cycle cellulaire normal, une induction de l'apoptose et un blocage en G2 et phase M des cellules cancéreuses et non cancéreuses.

A cause de leurs fortes propriétés hydrophobes, les taxanes requièrent l'utilisation de solvants afin de faciliter leur administration parentérale : l'huile de ricin (Cremophor EL®) pour le paclitaxel et le Tween 80 pour le docétaxel (18).

Le nab-paclitaxel est composé de paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine sérique humaine (20). Il a été initialement développé pour diminuer la toxicité généralement associée au Cremophor du paclitaxel soluble et augmenter sa pénétration dans les tissus tumoraux (20). L'albumine est connue pour faciliter le passage de molécules au travers la membrane cytoplasmique (transcytose endothéliale), de composants plasmatiques (16).

Concernant le cabazitaxel, c'est un analogue du docétaxel.

1.4.1.3.Effets indésirables cutanés

Ces effets indésirables sont fréquents avec une incidence qui varie entre 6 et 81 % selon la littérature (18). L'atteinte cutanée représente les effets indésirables majeurs associés à ces molécules.

Les taxanes sont pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité sévère (dyspnée, hypotension, angio-œdèmes, urticaire généralisé) chez 1 à 5 % des patients (16). On prévient systématiquement cette réaction par une prémédication (corticoïdes, anti histaminiques H1 et H2) (16). Ce sont des produits relativement toxiques, en raison de la molécule active et de

leur solvant (10). Ils sont à l'origine dans près de 100 % des cas d'une alopecie et souvent une atteinte des ongles (10). Des alopecies permanentes sont possibles.

D'autres nombreux effets indésirables cutanés sont recensés avec le paclitaxel et le docétaxel : réaction d'hypersensibilité immédiate, syndrome main-pied, syndrome PATEO (*PeriArticular Thenar Erythema with Onycholysis*), modifications unguéales (ligne de Beau et onychomadèse, trachyonychie, onychorrhexie, onychoschizie, leuconychie, mélachonychie), complications unguéales (onycholyse, paronychie), hyperpigmentations cutanées (incluant l'hyperpigmentation supraveineuse serpiginieuse), phénomène de rappel, mucite, exanthèmes maculopapuleux, érythème toxique à la chimiothérapie, lupus subaigus, syndromes sclérodermiformes, nérolyse épidermique toxique, folliculites, photosensibilité... (5) (Liste non exhaustive).

2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en ciblant spécifiquement certaines de leurs altérations moléculaires.

Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes même de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement (7). Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, des anticorps monoclonaux) (7).

Les thérapies ciblées font partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision » ; ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs (7).

Nous aborderons les thérapies ciblées les plus pourvoyeuses d'effets indésirables cutanés : les anticorps monoclonaux, agissant sur des récepteurs membranaires, et les agents se liant à différentes enzymes comme les tyrosine-kinases (anti Bcr-Abl, anti-EGFR, anti-VGFR) et les sérine-thréonine kinases (anti-RAF, inhibiteurs de mTor et inhibiteurs de MEK).

2.1. Les inhibiteurs de facteurs de croissance

2.1.1. Les anti-EGFR

L'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est un récepteur qui fait partie d'un groupe de quatre récepteurs à activité tyrosine kinase : HER1 (= ErbB-1 ou EGFR), HER2 (= ErbB-2/neu), HER3 (= ErbB-3) et HER4 (= ErbB-4). L'homodimérisation ou l'hétérodimérisation de ces récepteurs conduit à la stimulation de leur activité enzymatique (10). Les récepteurs EGF vont subir une autophosphorylation sur les tyrosines situées au niveau intracellulaire (Y) et vont déclencher une voie de couplage qui aboutira à la synthèse d'ADN et à la prolifération cellulaire.

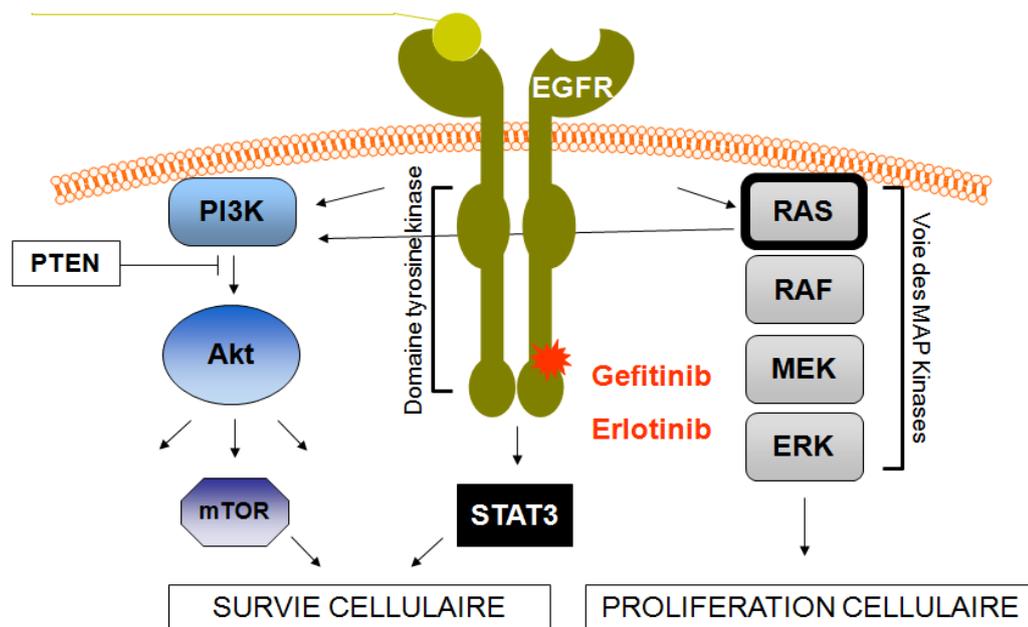


Figure 6 Principales voies de signalisation en amont de l'EGFR, d'après Dr Cortot (Pneumologie, Lille)

Le cétuximab, panitumumab, trastuzumab sont des anticorps monoclonaux qui ciblent EGFR et HER2 au niveau extracellulaire. Ce sont de grosses molécules. Ces produits sont obligatoirement injectables et à temps de demi-vie d'élimination prolongée (prises espacées) (10).

Le géfitinib, erlotinib, lapatinib vont bloquer plus ou moins sélectivement l'activité kinase (phosphorylation) des quatre récepteurs HER.

2.1.1.1. Les anticorps monoclonaux

Tableau 11. Anticorps monoclonaux anti-EGFR, cible, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI (cible entre parenthèse)	Nom commercial	Principales indications
Cétuximab (HER1)	Erbitux®	Cancer colorectal métastatique KRAS sauvage, cancer ORL, carcinomes épidermoïdes tête et cou
Panitumumab (HER1)	Vectibix®	Cancer colorectal métastatique KRAS sauvage
Trastuzumab (HER2)	Herceptin®	Cancer sein HER2+, cancer estomac HER2+
Trastuzumab- emtansine (HER2)	Kadcyla®	Cancer sein HER2+
Pertuzumab (HER2)	Perjeta®	Cancer sein HER2+

Les anticorps monoclonaux bloquent le domaine extra-cellulaire du récepteur et provoquent leur internalisation dans la cellule (21).

- Cétuximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique (suffixe *-ximab*) de la catégorie des immunoglobulines IgG1 qui cible le HER1. L'anticorps monoclonal inhibe la capacité de l'EGFR à stimuler l'activation de la tyrosine kinase : ce blocage entraîne une inhibition de la croissance tumorale en entravant les effets de l'activation du récepteur EGFR, notamment l'invasion tumorale et les métastases, la réparation cellulaire et l'angiogénèse (21).

- Panitumumab :

C'est un anticorps monoclonal humain (suffixe *-mumab*), bâti à partir d'une immunoglobuline de type IgG2 mais dénué d'activité ADCC (*Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) (21).

- Trastuzumab :

C'est le premier anticorps monoclonal utilisé pour le traitement du cancer du sein. C'est un anticorps monoclonal, de type IgG1, humanisé (suffixe *-zumab*) (21). Il inhibe un récepteur de croissance stimulant la production excessive de cellules cancéreuses, la protéine membranaire HER2/neu. L'expression excessive de ce récepteur confère aux tumeurs un avantage sélectif en termes de prolifération et de résistance à la chimiothérapie (21).

Ce récepteur est essentiellement impliqué dans l'organogénèse et intervient dans les mécanismes de réparation des cellules musculaires du cœur, les cardiomyocytes (d'où les effets indésirables cardiaques) (21).

L'étude HERA (*HERceptin Adjuvant*), publiée dans *The Lancet* (2007 ; 369 :29-36), a évalué l'intérêt d'un an de traitement adjuvant par Herceptin® chez 1 703 patientes HER2 positives (15 à 30 % des cancers du sein) par rapport à 1 698 cas « contrôles » (21). Ces patientes avaient une tumeur avec ou sans récepteurs hormonaux tumoraux, avec et sans atteinte ganglionnaire (21). Par rapport au groupe « contrôle », un traitement adjuvant par Herceptin® réduit très significativement le risque relatif d'évènements (survie sans progression) de 36 % (intervalle de confiance 24 à 46 %) et le risque relatif de décès de 34 % (intervalle de confiance de 24 à 46 %) (21). Il s'agit, à cet égard, du progrès le plus important enregistré dans le domaine du traitement du cancer du sein, depuis l'introduction du tamoxifène en thérapeutique (21).

- Kadcyła® (ou trastuzumab emtansine) :

C'est un composé hybride qui se différencie des autres anti-HER2 par le fait que ce médicament allie spécificité antitumorale, en se fixant sur le récepteur HER2 (trastuzumab), et activité cytotoxique, par l'action du DM1 (emtansine, dérivé de la maytansine), un inhibiteur de microtubules, au sein de cellules malignes surexprimant le récepteur HER2 (22).

- Pertuzumab :

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant aussi HER2 et qui, contrairement au trastuzumab, inhibe les hétérodimérisations. L'association pertuzumab et trastuzumab est donc très intéressante (double blocage HER2).

2.1.1.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases

Tableau 12. Inhibiteurs de tyrosine kinases anti-EGFR, cibles, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI (cible entre parenthèse)	Nom commercial	Indications
Erlotinib (HER1)	Tarceva®	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique EGFR muté, cancer pancréas
Géfitinib (HER1)	Iressa®	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique EGFR muté
Lapatinib (HER1/HER2)	Tyverb®	Cancer sein métastatique HER2+

La phosphorylation sur tyrosine a comme fonction principale la régulation de signaux intercellulaires aboutissant à la croissance, la différenciation, l'adhésion, la motilité et mort cellulaire (21). C'est à la fin des années 80 que la synthèse des analogues structuraux des composés naturels eut lieu : l'imatinib fit son apparition. Dans les années 90, ont suivi l'erlotinib, géfitinib, afatinib et lapatinib.

Les inhibiteurs de kinases sont des anticancéreux qui sont tous administrés par voie orale (10).

- Erlotinib :

C'est un anti-EGFR ou HER1 qui bloque sa phosphorylation intracellulaire. Ce récepteur est exprimé à la surface des cellules normales et peut être surexprimé pour les cellules malignes (21).

- Géfitinib :

Ce traitement n'est utile que pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR (21).

- Lapatinib :

Cette molécule inhibe de manière réversible la tyrosine kinase associée aux récepteurs HER2 et HER1. La lapatinib est indiqué en association à la capécitabine, et cette association peut engendrer beaucoup plus d'effets indésirables tels que des éruptions cutanées.

2.1.1.3.Effets indésirables cutanés

Tous les anti-EGFR sont susceptibles de donner une éruption acnéiforme (folliculite) dans 50 à 80 % des cas (15), une xérose, une paronychie (chez 10 à 25 % des patients après un mois de traitement (21)), des fissures, une alopecie, une hypertrichose (duvet tardif avec l'erlotinib surtout, réversible à l'arrêt du traitement), des mucites (avec aphtes et ulcérations ponctiformes, rarement décrit avec l'erlotinib et géfinitnib), un prurit, une trichomégalie, des cheveux secs/frisés/cassants (surtout avec l'erlotinib, après trois à quatre mois de traitement), des ongles fragiles et une onycholyse, une réaction d'hypersensibilité immédiate (cétuximab, panitumumab), une réaction lichénoïde (trastuzumab)...

Des aspects à type de dermatite périorale ou de dermatose neutrophilique de type Sweet peuvent également être observées (15)

En ce qui concerne les cheveux, il peut s'agir d'une alopecie avec une chute des cheveux sur les golfes temporaux et sur le vertex, mimant une alopecie androgénique, qui s'accompagne d'une modification de la texture des cheveux et qui deviennent duveteux (fins, fragiles), bouclés, difficiles à coiffer (21).

Ces effets indésirables cutanés sont assez fréquents chez les anti-EGFR ; le seul n'en entraînant que peu ou pas est le trastuzumab. Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer cette différence : les kératinocytes cutanés expriment de manière concomitante l'EGFR et l'HER2 mais l'intensité de leur expression est différente (21). L'HER2 est faiblement exprimé par les kératinocytes basaux alors que l'EGFR y est fortement exprimé ainsi que sur les kératinocytes des infundibulums folliculaires (ou canaux pilaires) (21). Aussi, l'EGFR joue un rôle important dans les mécanismes qui contrôlent l'homéostasie de la peau, alors que le HER2 y est moins impliqué. L'absence de perturbations cutanées sous anti-HER2 peut être expliquée par ces différentes possibilités.

2.1.2. Les inhibiteurs du récepteur PDGF

2.1.2.1. Molécules et indications

Tableau 13. Inhibiteurs du PDGF, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI (cible entre parenthèses)	Nom commercial	Principales indications
Imatinib	Glivec®	Leucémie myéloïde chronique Bcr-Abl+ Ph+, leucémie aiguë lymphoïde Ph+, leucémie chronique à éosinophiles, syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, GIST malignes Kit+
Dasatinib	Sprycel®	Leucémie myéloïde chronique Bcr-Abl+ Ph+, leucémie aiguë lymphoblastique
Nilotinib	Tasigna®	Leucémie myéloïde chronique Bcr-Abl+ Ph+

Ph+ signifie « chromosome Philadelphie positif ».

GIST signifie « *Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales* ».

Ce sont des inhibiteurs de tyrosine kinases.

2.1.2.2. Mode d'action

- Imatinib :

C'est un inhibiteur de quatre kinases (enzymes) : Bcr, Bcr-Abl, c-Kit (ou CD-117) s'associant au récepteur du SCF (*Stem Cell Factor*) et PDGF (récepteur alpha et bêta du facteur plaquettaire de croissance bloquant alors l'activité des cellules porteuses de la mutation Bcr-Abl+). Bcr-Abl+ (sur le chromosome Philadelphie) est la mutation spécifique de la leucémie myéloïde chronique et de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (21) ; l'imatinib est le traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique.

L'imatinib inhibe également les processus cellulaires médiés par le PDGF et SCF : in vitro, il inhibe la prolifération et induit une mort cellulaire des cellules de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit (23).

- Dasatinib (analogue de l'imatinib) :

C'est une molécule de deuxième génération qui est un inhibiteur plus spécifique de la tyrosine kinase.

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase Bcr (Breakpoint Cluster Region) -abl (Abelson), d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-kit, des récepteurs de l'éphrine (EPH) et du récepteur bêta du PDGF (23). C'est un inhibiteur puissant de Bcr-Abl qui se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme fixe de cette enzyme. In vitro, des études cliniques ont montré que le dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de Bcr-Abl (23).

- Nilotinib (analogue de l'imatinib) :

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positif. La molécule présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP (adénosine triphosphate), ce qui en fait un inhibiteur puissant de type sauvage, également actif contre les formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib.

Il est utilisé pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques réfractaires à l'imatinib.

2.1.2.3.Effets indésirables cutanés

Les effets indésirables communs à ces trois inhibiteurs de tyrosine kinases sont un prurit, des exanthèmes morbiliformes et maculopapuleux, une xérose, une photosensibilité (sauf nilotinib).

L'imatinib peut induire des modifications pigmentaires (hypopigmentations surtout, hyperpigmentations), des éruptions lichénoïdes ou psoriasiformes, des lésions buccales (pigmentation palatine, réaction lichénoïde), un syndrome de Stevens-Johnson, une pustulose exanthématique généralisée, un pseudo-pityriasis rosé... (5) (Liste non exhaustive) .

Le dasatinib peut causer une panniculite (inflammation de la couche graisseuse sous-cutanée), des modifications cutanées pigmentaires, des mucites, des éruptions périfolliculaires (avec le nilotinib également).

Une alopecie est possible avec le nilotinib.

2.2. Les inhibiteurs de l'angiogénèse : les anti-VEGF

La croissance des tumeurs dépend de leur capacité de stimuler la création de nouveaux vaisseaux, c'est l'angiogénèse. Les récepteurs du facteur de croissance vasculaire VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) sont des acteurs très importants pour l'angiogénèse et constituent une cible très intéressante pour le traitement des tumeurs solides (21).

De nombreuses tumeurs expriment les récepteurs du VEGF.

2.2.1. Les anticorps monoclonaux

2.2.1.1. Molécules et indications

Tableau 14. Anticorps monoclonal anti-VEGF, cible, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Indications
Bévacizumab	Avastin®	Cancer ovaire, colorectal, sein, cancer poumon non à petites cellules, rein, col utérus

2.2.1.2. Mode d'action

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé (suffixe *-zumab*) qui est produit par génie génétique. La neutralisation du VEGF, sécrété par les cellules tumorales, bloque le développement des cellules endothéliales, cellules constituant la paroi interne des vaisseaux sanguins (21).

2.2.1.3. Effets indésirables cutanés

Des exanthèmes maculo-papuleux, une dermite exfoliative (érythème associé à une desquamation), une langue géographique, un retard de cicatrisation, des saignements muqueux, une mucite, des nécroses cutanées, des folliculites... sont susceptibles d'être observés avec le bévacizumab.

2.2.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases

2.2.2.1. Molécules et indications

Lorsqu'une inhibition a lieu, les voies de transductions intracellulaires des plus puissants facteurs angiogéniques se retrouvent bloquées.

Tableau 15. Inhibiteurs de tyrosine kinases anti-VEGF, cibles, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI (cible entre parenthèses)	Nom commercial	Indications
Sunitinib (multikinases)	Sutent®	GIST*, cancer rein, pancréas
Sorafénib (multikinases)	Nexavar®	Cancer foie, rein
Pazopanib (multikinases)	Votrient®	Cancer rein
Axitinib	Inlyta®	Cancer rein
Vandétanib	Caprelsa®	Cancer médullaire thyroïde

* GIST signifie Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

2.2.2.2. Mode d'action et effets indésirables cutanés

- Sunitinib :

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase du complexe Flk-1/KDR associé au récepteur du facteur de croissance vasculaire et qui va bloquer les signaux commandant la croissance des vaisseaux nécessaire pour nourrir la tumeur (21).

Effets indésirables cutanés : syndrome main-pied, dépigmentation des cheveux et poils, modification de la couleur de la peau (probablement due à la couleur jaune du principe actif), mucite, langue géographique, xérose, hémorragies subunguéales filiformes...

- Sorafénib :

Le sorafénib inhibe plusieurs facteurs de croissance tels que le VEGFR, PDGFR et la kinase Raf.

Effets indésirables cutanés : syndrome main-pied, alopecie et cheveux frisés, kératose pileaire (peau sèche, granuleuse, dû à un excès de kératine empêchant l'ouverture des follicules pileux), nævi éruptifs, mucites, langue géographique, érythème facial, dysesthésie du cuir

chevelu, nécrolyse épidermique toxique, exanthèmes maculo-papuleux, xérose, hémorragies subunguéales filiformes...

- Pazopanib :

C'est un nouvel inhibiteur multikinase bloquant la transduction des messages transmis par les récepteurs du VEGF et du PDGF ainsi que les voies du Kit et Flt3 (21).

Effets indésirables cutanés : mucite, dépigmentation des cheveux, poils et cutanées, hémorragies subunguéales filiformes, langue géographique, lupus subaigus... Il induit néanmoins moins d'effets indésirables qu'avec les autres inhibiteurs de tyrosine kinases antiangiogéniques.

- Axitinib :

C'est un inhibiteur de l'activité des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3).

Effets indésirables cutanés : syndrome main-pied, exanthèmes maculo-papuleux, mucite, xérose, langue géographique...

- Vandétanib :

C'est un inhibiteur mixte de la tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF, du VEGF et du Ret.

Effets indésirables cutanés : éruption acnéiforme, xérose, paronychies, fissures, alopecie, hypertrichose, mucite, prurit, syndrome main-pied, photosensibilité, éruptions génitales, lupus subaigus...

2.3. Les inhibiteurs des voies de transduction

La transduction du signal est le processus par lequel une molécule extracellulaire (un ligand) va activer un récepteur membranaire créant ainsi une modification des molécules intracellulaires, entraînant secondairement une réponse de la cellule (21). Il s'en suit une cascade de signaux à l'intérieur de la cellule.

A chaque étape de la cascade, le signal peut être amplifié et, de ce fait, un signal très faible peut provoquer une réponse importante (21).

Le signal va entraîner des modifications cellulaires soit au niveau de l'ADN, soit dans l'activité des enzymes du cytoplasme. Par exemple, cette cascade d'évènements peut conduire à l'activation intracellulaire du gène Ras (cette famille de protéine est mutée dans environ 30 % des cancers humains) (21).

2.3.1. Les anti-BRAF

2.3.1.1. Molécules et indications

Tableau 16. Anti-BRAF, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Indications
Vémurafénib	Zelboraf®	Mélanome métastatique porteur de BRAF muté
Dabrafénib	Tafinlar®	

2.3.1.2. Mode d'action

- Vémurafénib :

Inhibiteur actif par voie orale, il cible une sérine thréonine kinase, la BRAF (active dans plus de 50 % des mélanomes). Des mutations dans le gène BRAF induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capables d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération. Le vémurafénib inhibe puissamment la forme activée des BRAF mutantes.

Une fois les voies de transduction intracellulaires de cette protéine bloquées, la prolifération cellulaire tumorale est stoppée. Cette molécule est indiquée uniquement chez les patients porteurs de la mutation BRAF.

- Dabrafénib :

Une mutation BRAF doit aussi être détectée avant l'utilisation de cette thérapie.

2.3.1.3. Effets indésirables cutanés

Des exanthèmes maculo-papuleux, un syndrome main-pied, une alopecie et cheveux frisés, une kératose pileuse, des nævi éruptifs, des kystes épidermiques, des hyperkératoses buccales, une panniculite (inflammation tissu sous cutané adipeux), des papillomes verruqueux... peuvent être créés par les anti-BRAF.

Le vémurafénib peut, de plus, engendrer une photosensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique.

2.3.2. Les inhibiteurs de mTor

2.3.2.1. Molécules et indications

Tableau 17. Inhibiteurs de mTor, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Indications
Temsirolimus	Torisel®	Cancer rein, lymphome non hodgkinien des cellules du manteau (bord externe ganglion) lymphatique)
Évérolimus	Afinitor®	Cancer sein, tumeurs neuroendocrines origine pancréatique, cancer rein
	Votubia®	Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes avec sclérose tubéreuse de Bourneville

2.3.2.2. Mode d'action

La protéine mTOR est une sérine-thréonine-kinase intracellulaire jouant un rôle majeur dans la croissance, la survie et le métabolisme cellulaire. Elle agit comme capteur intracellulaire et s'adapte à l'état de la cellule pour activer la traduction protéique ou adapter le métabolisme à la disponibilité de certains substrats comme les acides aminés, l'oxygène et l'énergie (21).

Les inhibiteurs de la mTOR sont des molécules capables de bloquer les voies de signalisations intracellulaires et empêcher l'expression des gènes codants pour les protéines ribosomales (ce qui se traduit par un blocage de la croissance cellulaire), les protéines du cycle cellulaire (aboutissant à un arrêt de la prolifération cellulaire) et les protéines du facteur vasculaire de croissance, le VEGF (débouchant sur une inhibition de l'angiogénèse) (21).

Ces médicaments sont dérivés de la rapamycine : cette molécule, initialement développée dans le traitement des mycoses, a été par la suite proposée comme immunosuppresseur pour prévenir le rejet de greffe lors des transplantations d'organes (21).

- Temsirolimus : il est actif par voie injectable. C'est un analogue de la rapamycine.
- Évérolimus : c'est un analogue de la rapamycine actif par voie orale.

2.3.2.3.Effets indésirables cutanés

Des exanthèmes maculo-papuleux, des éruptions acnéiformes, une xérose, une paronychie, des lésions aphtoïdes et des mucites, un prurit, des ongles jaunes... peuvent être apportés par les inhibiteurs de mTor.

2.3.3. Les inhibiteurs de MEK

2.3.3.1.Molécules et indications

Tableau 18. Inhibiteur de MEK, nom commercial et indication (d'après le Vidal etArcagy.org)

DCI	Nom commercial	Indications
Tramétinib	Mekinist®	Mélanome avancé ou métastatique porteur de BRAF muté

2.3.3.2.Mode d'action

La voie Raf/ MEK/ ERK est impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie, l'adhésion, la mobilité et la différenciation. Ce sont des protéines kinases qui sont également associée à la protéine Ras, elles vont subir des étapes de déphosphorylations et phosphorylations dès l'activation de Raf. La voie est activée par des facteurs de croissance cellulaire comme l'EGFR, VEGFR, PDGFR, c-Met, c-Kit ou à certaines cytokines se liant aux récepteurs à tyrosine kinases ; l'information est ensuite transmise à la protéine Ras.

Le tramétinib est un inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2 (*Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase*). La transduction du signal est alors bloquée.

Cette molécule est active par voie orale.

2.3.3.3.Effets indésirables cutanés

Ses effets indésirables cutanés principaux sont l'apparition d'éruption acnéiforme, une xérose, des paronychies, des fissures, une alopecie, une hypetrichose, une mucite, un prurit, une trichomégalie, des cheveux secs/ frisés/ cassants, des ongles fragiles et une onycholyse, un pseudo-érysipèle...

3. Immunothérapies

3.1. Introduction et présentation

En cas d'agression, l'organisme met en place des réactions puissantes de défense en libérant des produits : les anticorps ou les cytokines, sécrétées par les lymphocytes qui sont les cellules de défense de l'organisme (24).

Cependant, les cellules cancéreuses parviennent à échapper aux défenses immunitaires. Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites (25). Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T (25).

Plusieurs tumeurs échappent à la réaction immunitaire en créant un microenvironnement immunosuppresseur qui empêche une réponse antitumorale efficace.

L'évasion immunitaire du cancer passe par :

- Le recrutement de cellules immunosuppressives (cellules T régulatrices)
- L'inefficace présentation des antigènes tumoraux au système immunitaire (régulation négative de l'expression du CMH de la cellule tumorale et suppression de la cellule présentatrice d'antigènes)
- Une libération des facteurs immunosuppresseurs (facteurs/enzymes directement ou indirectement suppresseur de la réponse immunitaire)
- La dérégulation des cellules T des points de contrôles immunologiques (26).

Contrairement aux thérapies conventionnelles, dont le but est de détruire directement les cellules cancéreuses, les nouvelles immunothérapies, telles que les inhibiteurs des points de contrôles immunitaires par exemple, agissent en stimulant le système immunitaire du patient pour qu'il puisse détecter, reconnaître et enfin détruire les cellules malignes (20).

Différentes options s'offrent quant à l'application de l'immunothérapie :

- L'immunothérapie passive :

Cette technique de traitement est dominée par les anticorps monoclonaux dont plusieurs sont déjà homologués, comme le panitumumab, cétuximab ou bévacizumab.

- L'immunothérapie non spécifique :

Il existe de puissants immunomodulateurs tels que l'interféron- α et l'interleukine-2 (IL-2) qui ont montré des résultats intéressants en termes de survie sans progression et de survie globale mais au prix d'une toxicité importante.

L'IL-2 est un petit peptide appartenant à la grande famille des cytokines : elle est sécrétée par les lymphocytes T « *helpers* » et exerce de multiples effets sur les cellules de la lignée lymphoblastique (prolifération des lymphocytes T « *helpers* », prolifération et maturation des lymphocytes B, prolifération des cellules NK, libération de lymphokines) (10).

L'interféron α , substance sécrétée normalement par divers types de cellules, dont les lymphocytes, a une place dans le traitement de certaines tumeurs : cancer du rein, leucémies, lymphomes, myélome ou mélanome (24).

- Les vaccins thérapeutiques :

C'est une immunothérapie active, elle ne prévient pas le cancer mais aide à sa guérison (plusieurs systèmes vaccinaux sont en cours de développement).

- Les inhibiteurs de check-point immunologique (ICP) sont une nouvelle approche très prometteuse :

Le principe de ces ICP est d'augmenter l'immunité cellulaire antitumorale en levant l'inhibition des lymphocytes T. Elle s'est déjà révélée être très active dans le traitement des mélanomes avancés. Par exemple, la liaison de la protéine PDL1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD1 sur les lymphocytes T, entraîne l'inactivation de ces derniers (25). Deux approches sont actuellement validées, celle qui cible le CTLA4 et celle ciblant le PD1 ou son ligand, le PDL1 (20).

Nous nous attarderons plus particulièrement sur cette catégorie d'immunothérapie.

La clé de l'immunothérapie anticancéreuse le blocage de CTLA-4 et PD-1

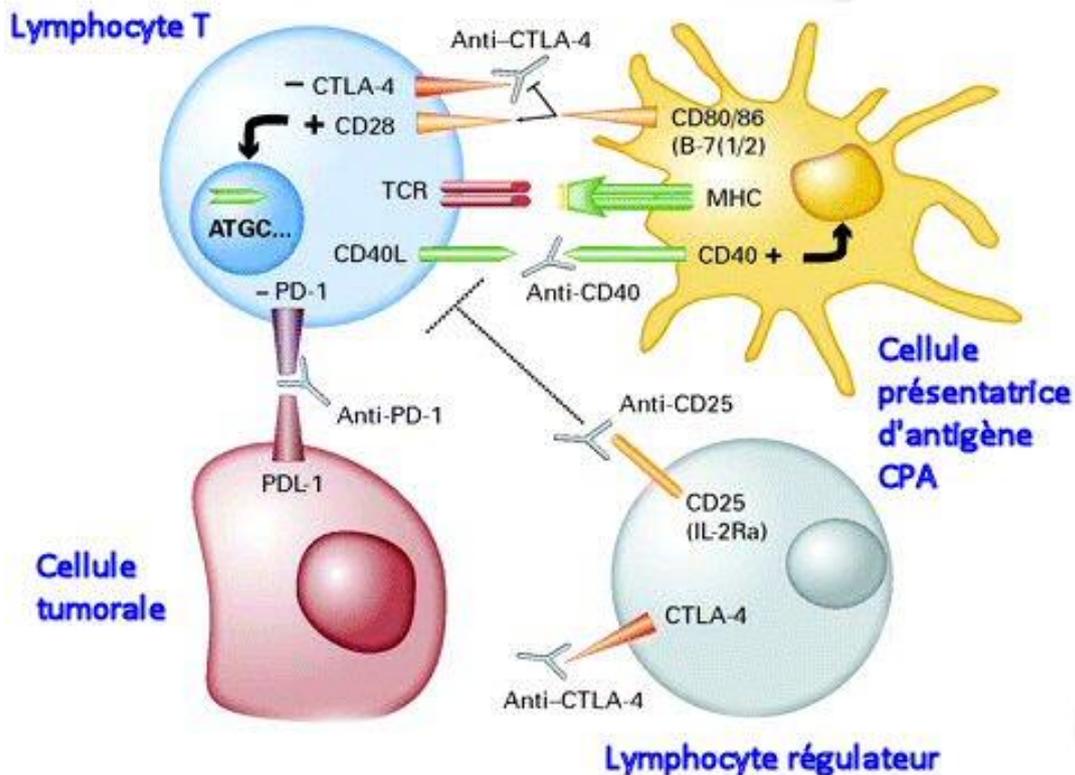


Figure 7 Sites de blocage des anti-CTLA4 et anti-PD1

3.2. Immunothérapie cellulaire

A court terme en France, d'autres médicaments d'immunothérapies spécifiques viendront compléter cet arsenal. Ce sont des médicaments de thérapie innovante (MTI), les cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor-T*, *CAR-T cells*), issus de la thérapie cellulaire et génique (25).

En août et octobre 2017, deux médicaments cellules CAR-T (anti-CD19) ont été autorisés aux Etats-Unis : tisagenlecleucel (Kymriah®) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B et l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) dans le lymphome (25).

Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface (25). Cette production de cellules permet d'éviter les situations de rejet en s'affranchissant du contexte de la reconnaissance HLA préalable (25). Les récepteurs spécifiques exprimés à la surface des cellules lymphocytaires T modifiées, alors appelées cellules CAR-T, leur permettront de repérer des antigènes présents à la surface

des cellules tumorales et d'apporter des protéines de co-stimulation de la réponse immune (25).

Le traitement par cellules CAR-T est considéré par certains experts comme une révolution dans le traitement d'une partie des cancers hématologiques ; l'immunothérapie cellulaire adoptive a d'ailleurs été identifiée comme « *Advance of the year 2018* » par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) dans son treizième rapport annuel sur les progrès contre le cancer (25).

3.3. Inhibiteurs des points de contrôle immunologique

Ce sont des protéines comme le CTLA4 ou PD1, situées sur les cellules présentatrices d'antigènes ou sur certaines cellules tumorales, qui émettent des « freins » quant à l'action des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces points de contrôle orientent la réponse immunitaire vers une inaction immunologique (permettant à la tumeur de croître), ou vers une réponse efficace (entraînant la destruction des cellules cancéreuses). Le CTLA4 est impliqué dans la phase précoce de la réponse immunitaire alors que le PD1 intervient plus tardivement lors de la phase effectrice.

Les inhibiteurs de points de contrôle vont permettre de lever l'inhibition des lymphocytes T, réactiver le système immunitaire et donc d'augmenter l'immunité cellulaire antitumorale. Ce sont des anticorps monoclonaux humanisés ayant une structure d'immunoglobuline (anticorps) de type IgG4 ou IgG1.

Les tumeurs présentant un grand nombre de mutations favorisent le recrutement intratumoral de lymphocytes T CD8+, elles sont donc particulièrement immunogènes, comme dans le mélanome, certains cancers du poumon ou de la vessie.

En 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé les populations cibles en France pour l'ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab, toutes indications confondues, à environ 20 000 nouveaux patients par an.

3.3.1. Immunothérapie par blocage de la molécule CTLA4

3.3.1.1. Molécule et indications

Tableau 19. Anti-CTLA4, nom commercial et indication (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Indications
Ipilimumab	Yervoy®	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

L'ipilimumab a reçu son AMM en 2011 (25).

3.3.1.2. Mode d'action

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humanisé (suffixe *-umab*) de type IgG1 qui inhibe la protéine CTLA4. Son mécanisme d'action est indirect.

Le CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) est produite par les lymphocytes T CD8+ au cours des premiers stades de leur activation dans les organes lymphoïdes, après quoi elle migre à la surface de la cellule et désactive le lymphocyte T en évitant de produire une réponse immunitaire excessive (et une auto-immunité non souhaitée) (27).

Le CTLA4 interagit avec le récepteur B7 situé à la surface des cellules présentatrices de l'antigène afin d'aboutir au signal d'inactivation vis-à-vis du lymphocyte T (20).

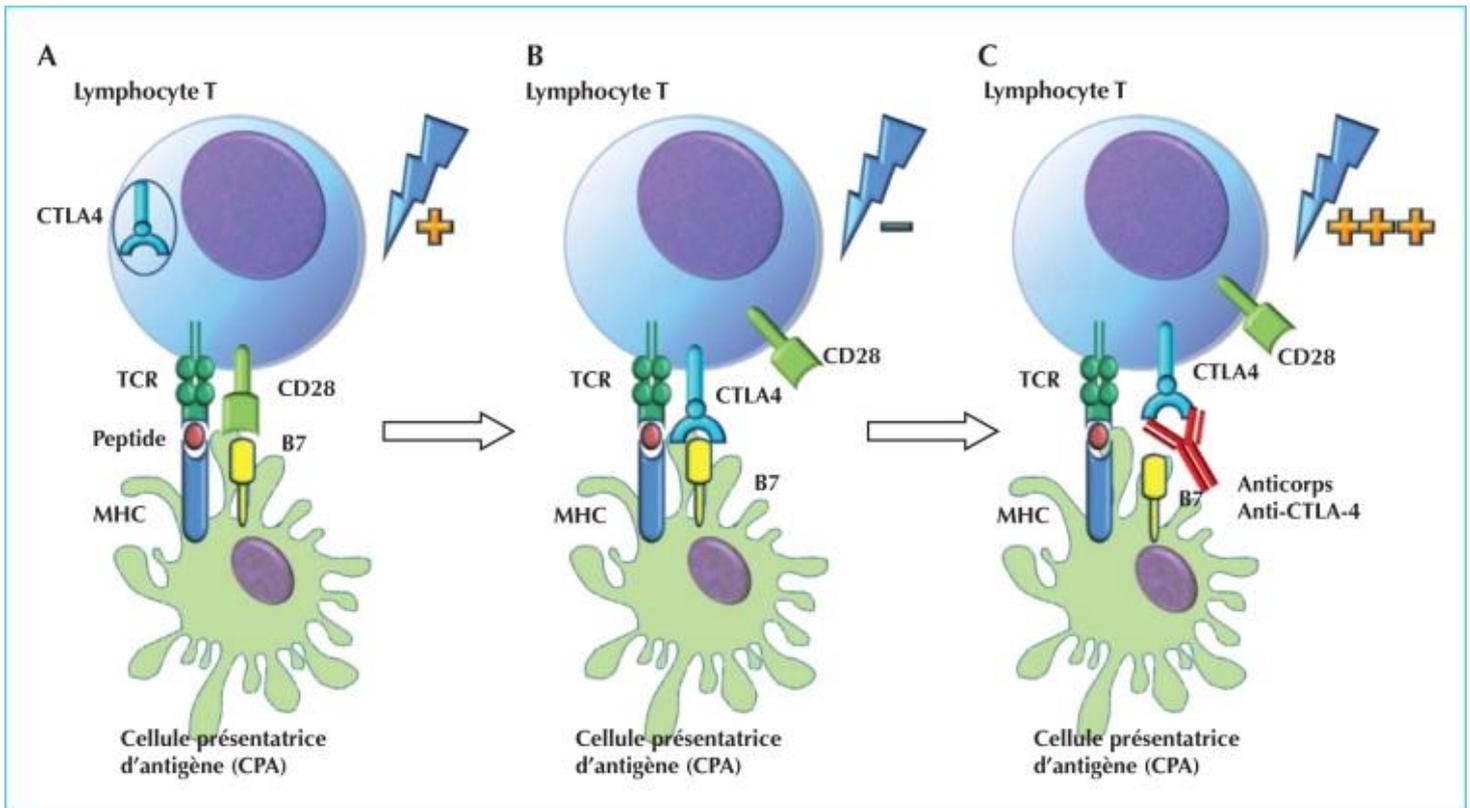


Figure 8. Mécanisme d'action des anticorps anti CTLA4, d'après E. Ileana, et al. (28)

- A) Activation lymphocytaire par la liaison MHC-peptide antigénique-TCR et co-stimulation par les corécepteurs CD28 et B7
- B) Après stimulation du TCR, le CTLA4 est transporté à la surface cellulaire et se couple avec le récepteur B7 pour inhiber l'activation du lymphocyte T
- C) Les anticorps anti-CTLA4 bloquent le récepteur CTLA4, permettant l'activation lymphocytaire T

Son rôle physiologique est de limiter l'activation du système immunitaire (prévention de l'auto-immunité) en inhibant la production d'IL2 (et bloquant la progression du cycle cellulaire) (20).

Quand une tumeur grandit, des molécules-clés, comme la CTLA4 présente en grande quantité sur la surface des cellules T, vont retarder ou freiner l'action des cellules cytotoxiques. Suite à l'activation de la CTLA4, les lymphocytes T régulateurs tendent à diminuer l'activité des lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

Le principe de ce type d'immunothérapie est de « lever le frein » associé à une immunotolérance vis-à-vis des cellules tumorales.

3.3.1.3.Effets indésirables cutanés

La toxicité cutanée est la première toxicité à se développer ; elle est dose-dépendante et le début d'apparition est variable mais peut commencer entre la huitième et douzième semaine (26).

En raison du mode d'action de l'ipilimumab, un nouveau profil d'effets secondaires d'ordre immunologique, différent de ceux rencontrés avec les chimiothérapies cytotoxiques classiques, sont observés (20). Ces effets sont fréquents mais de grade modéré et ne mettent le plus souvent pas en jeu le pronostic vital, ni même la poursuite du traitement.

On peut observer avec l'ipilimumab des exanthèmes maculo-papuleux, un prurit, des lésions vitiligoïdes, une pelade, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (5).

3.3.2. Les anti-PD1

3.3.2.1.Molécules et indications

Tableau 20. Anti-PD1, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Nivolumab	Opdivo®	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique), cancer bronchique non à petites cellules, carcinomes à cellules rénales, cancer épidermoïde tête et cou, lymphomes Hodgkinien, carcinomes urothéliaux
Pembrolizumab	Keytruda®	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique), cancer bronchique non à petites cellules, lymphomes Hodgkinien, carcinomes urothéliaux, certains cancers ORL

Les différentes AMM du nivolumab et du pembrolizumab ont été établies entre juin 2015 et août 2017 (25).

3.3.2.2.Mode d'action

Le récepteur PD1 (*Programmed cell-Death-1*) est exprimé sur certains lymphocytes, monocytes et cellules présentatrices d'antigènes. Son ligand principal PDL1 (*Programmed Death-Ligand 1*) est exprimé à la surface des cellules tumorales ainsi que sur certaines

cellules immunitaires (20). La liaison de PDL1 avec PD1 entraîne l'inactivation des lymphocytes T au sein des tissus périphériques, y compris au niveau des métastases (20).

A l'état normal, le PD1 est impliqué dans le processus de tolérance immunitaire (bloquer les lymphocytes auto-réactifs pour éviter une destruction des cellules de l'hôte) ; mais l'interaction entre le PD1 et son ligand PDL1 rend la cellule tumorale « invisible » au système immunitaire, en désactivant le lymphocyte T (20). On peut noter une surexpression de ligand PDL1 et/ou PDL2 à la surface des cellules tumorales qui peut conduire à une tolérance immunitaire.

Les inhibiteurs de PD1 et PDL1 vont bloquer leur liaison et permettre de réactiver les lymphocytes « endormis » afin de tenter de restaurer une réponse immune anti-tumorale (20). Ils vont amplifier la réponse lymphocytaire T préexistante. Ces inhibiteurs agissent sur les lymphocytes T, B et NK (*Natural Killer*). Ce sont des anticorps monoclonaux.

3.3.2.3.Effets indésirables cutanés

On peut s'attendre à retrouver une réaction d'hypersensibilité immédiate, des lésions vitiligoïdes, des exanthèmes maculopapuleux, un prurit, des lésions lichénoïdes ou une pustulose palmoplantaire (5). De plus, le nivolumab peut faire apparaître un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (29), ces deux derniers effets étant rares.

3.3.3. Les anti-PDL1

3.3.3.1.Molécules et indications

Tableau 21. Anti-PDL1, nom commercial et principales indications (d'après le Vidal et Arcagy.org)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Atezolizumab	Tecentriq®	Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique (mutation EGFR et gène ALK+), carcinome urothéliaux avancé ou métastatique
Durvalumab	Imfinzi®	Cancer vessie évolué
Avelumab	Bavencio®	Carcinome cellules Merkel

Les AMM de l'avelumab et de l'atezolizumab ont été déposées en septembre 2017 (25). Celle du durvalumab date de septembre 2018.

3.3.3.2.Mode d'action

Ce sont des anticorps monoclonaux bloquant le ligand PDL1. Ils se lient au ligand PDL1 et bloquent l'interaction entre le ligand et son récepteur PD1 et B7. Ce blocage induit une suppression des effets inhibiteurs de PDL1 sur les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et entraîne une réponse anti-tumorale des lymphocytes T.

On note que l'avelumab induirait également une lyse directe des cellules tumorales par les cellules NK d'après un mécanisme faisant intervenir la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (20).

3.3.4. Synthèse sur les inhibiteurs de points de contrôle

Les anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1 sont assez similaires mais les anti-PD1/PDL1 semblent être mieux tolérés. Du fait de leur mode d'action, ces médicaments sont associés, le plus souvent, à des effets indésirables d'origine immunologique potentiellement graves et parfois imprévisibles. Ils peuvent survenir dès l'instauration de l'immunothérapie et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement (20). Dès lors que la réponse cellulaire du lymphocyte T est dirigée vers les antigènes tumoraux, on observe un effet recherché affectant la tumeur, mais aussi une action à type d'effets indésirables sur les tissus sains. Il peut aussi se développer une réaction contre des antigènes non tumoraux pouvant aboutir à l'émergence d'auto-anticorps et la libération d'auto-antigènes.

Les effets secondaires dermatologiques rencontrés apparaissent plus volontiers lors du deuxième cycle de traitement. La toxicité cutanée est la toxicité la plus fréquente pour ces deux classes de médicaments. Les effets secondaires cutanés sévères sont rares et nécessitent rarement un arrêt du traitement ; ceux les plus fréquemment rencontrés sont le rash cutané, le prurit et le vitiligo (26).

Tableau 22. Fréquences des effets cutanés liées aux différents types d'inhibiteurs de points de contrôle (adaptation d'Haanen et al., 2017) (27)

Effets indésirables cutanés	Anti-CTLA4	Anti-PD1/PDL1
Erythèmes	24 %	15 %
Prurit	25 – 35 %	13 – 20 %

Ce tableau nous montre en effet une meilleure tolérance des anti-PD1/PDL1 par rapport aux anti-CTLA4, vis-à-vis des érythèmes et du prurit.

L'annexe I montre un exemple de classification des érythèmes cutanées et de leur prise en charge, par Haanen et al., en 2017. Un schéma indique le calcul de la surface corporelle atteinte par les érythèmes.

L'effet de ces traitements n'est pas immédiat, de plus ils sont onéreux et ne sont pas actifs sur tous les cancers.

Il existe chez certains patients des réponses prolongées très intéressantes. Néanmoins, il n'existe pas pour le moment de biomarqueurs spécifiques pour sélectionner ces patients.

Est utilisé en routine, la recherche de l'expression de PDL1 sur les cellules tumorales (AMM en fonction de son expression dans le cancer bronchique métastatique) permettant de poser l'indication de l'immunothérapie.

La charge mutationnelle apparaît être un biomarqueur intéressant pouvant permettre de mieux sélectionner les patients.

IV. Effets indésirables cutanés et prise en charge

Les effets indésirables cutanés sont fréquents avec les thérapies anti-cancéreuses, de ce fait, leur dépistage et leur prise en charge sont essentiels. Les effets indésirables sont le plus souvent mesurés par la *National Cancer Institute's* et établissent la *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (NCI-CTCAE), une classification descriptive sur une échelle de graduation de la sévérité des effets indésirables des thérapies anticancéreuses (3). La NCI-CTCAE version 5.0 est la version la plus récente. Elle a été mise à jour des versions précédentes le 27 novembre 2017 (annexe II).

1. Rash acnéiforme (papulo-pustuleux)

1.1. Introduction

Le rash acnéiforme encore appelé « éruption acnéiforme » ou « folliculite papulo-pustuleuse » représente actuellement un des symptômes dermatologiques les plus fréquemment rencontrés lors des traitements oncologiques (5), et notamment avec les thérapies anti-EGFR classiques avec lesquelles l'on peut observer entre 75 et 90 % de rash acnéiforme (30). C'est un des effets le moins supporté socialement, à la fois de par sa localisation préférentielle sur le visage et son aspect diffus.

L'« *Epidermal Growth Factor Receptor* » (EGFR) est essentiel pour la physiologie normale des activités de l'épiderme et de la peau

L'histopathologie de cette éruption est mal connue : le récepteur à l'EGF est exprimé par les kératinocytes et notamment ceux de la gaine épithéliale externe du follicule pileux (15). L'EGFR participe à la différenciation du follicule ; il est possible que le blocage de ce récepteur induise une désorganisation des kératinocytes infundibulaires, à l'origine d'une réaction inflammatoire soit par production de chémokines, soit par fuite de sébum dans le derme (15) (obstruction folliculaire).

Ceci conduit à l'augmentation de la mort des cellules cutanées qui peut être détectée entre le quatrième et le douzième jour, ce qui correspond au moment de l'apparition du rash chez 45 à 100 % des patients (3).

1.2.Présentation clinique

Le rash papulo-pustuleux ou acnéiforme est caractérisé par des lésions inflammatoires monomorphes centrées sur des follicules pileux (des papules et pustules), le tout reposant sur un fond érythémateux. Ces lésions se localisent sur les zones séborrhéiques du visage, le cuir chevelu, le dos et la poitrine. Les membres sont relativement épargnés. L'intensité des lésions est variable d'un patient à un autre. L'atteinte peut parfois être très sévère. L'impact sur la qualité de vie est alors majeur. Un prurit peut coexister ce qui provoque un inconfort cutané.

L'histopathologie diffère de la réelle acné, notamment par deux points majeurs :

- Pas de lésions rétentionnelles caractéristiques de l'acné (comédons, microkystes).
- Présence de signes fonctionnels comme des brûlures, prurit, douleurs, irritations... alors que l'acné est le plus souvent indolore (5).

Jusqu'à 62 % des patients peuvent présenter ces symptômes et ils ont tous un impact négatif sur la qualité de vie (3). La présence de pustules (et donc de pus) n'est pas systématiquement synonyme d'infection en dermatologie. Ici les pustules sont en général stériles, au moins au début de l'évolution (5). Une surinfection à *Staphylococcus aureus* peut survenir secondairement et nécessiter un traitement spécifique (5).

Ce rash commence la plupart du temps deux semaines après que la thérapie a été initiée (30). L'éruption est à son sommet entre la quatrième et sixième semaine de traitement et s'améliore progressivement (30). Les lésions s'atténuent peu à peu et spontanément après quelques semaines ou mois.

Il est important que les médecins puissent traiter cet effet indésirable cutané afin que les patients aient peu d'interruption ou peu de réduction de doses de leur traitement. Bien que la plupart des cas de rashes acnéiformes soient légers à modérés, jusqu'à 32 % abandonnent la thérapie et jusqu'à 76 % arrêtent temporairement (30). Cette interruption de dose peut affecter négativement la morbidité et la mortalité.



Figure 9. Atteinte folliculaire dorsale sous anti-EGFR



Figure 10. Lésions acnéiformes devenant croûteuses dues aux anti-EGFR, selon le site OncoBretagne



Figure 11. Eruption acnéiforme sur le torse par le cetuximab (20)



Figure 12. Patiente atteinte de rash sévère pendant un traitement anti-EGFR, d'après oncologypro.esmo.org

1.3.Molécules inductrices

Le rash acnéiforme s'observe quasi exclusivement avec les thérapies ciblées inhibitrices du récepteur EGFR ou avec les inhibiteurs mixtes ErB ou HER, BRAF, MEK et moins fréquemment mTOR (5).

Les thérapies ciblées inhibitrices de l'EGFR concernées sont le cétuximab, erlotinib, géfitinib, vandétanib, panitumumab, pertuzumab, afatinib ou lapatinib.

Les anti-BRAF impliqués comprennent le dabrafenib, vemurafenib et regorafenib.

Sélumétinib, tramétinib et cobimétinib représentent les inhibiteurs de MEK.

Évérolimus et temsirolimus sont des inhibiteurs de mTOR.

Le lapatinib (Tyverb®) qui est un inhibiteur de l'EGFR (HER2), a la plus faible incidence (30) concernant cet effet indésirable. En effet, les anticorps monoclonaux ciblant HER2 (utilisés dans le cancer du sein) n'induisent pas de toxicité dermatologique spécifique car HER2 n'est pas (ou peu) exprimé dans la peau.

Les éruptions observées avec le cetuximab semblent parfois plus sévères, donnant un aspect crouteux et hémorragique, notamment au niveau de la pyramide nasale (15).

Les inhibiteurs de multikinases (MKI) tels que le sorafenib et le sunitinib peuvent produire une éruption papulo-pustuleuse. 40 % des patients traités par le sorafénib et 20 % des patients traités avec le sunitinib ont développé cette éruption (30).

Les incidences à tous les grades de ce rash, pour l'erlotinib seul et le cetuximab seul, ont été désignées à 75,2 % et 88,2 % respectivement (3). Le risque à tous les grades pour le vandetanib est de 46,1 % (3).

Globalement, plus de 70 % des patients traités par ces molécules sont concernés (5). Il s'agit donc plutôt d'un effet associé à la thérapie qu'un effet « indésirable » à proprement parlé.

1.4.Prise en charge et conseils

Il est important de signaler aux patients les potentielles toxicités cutanées et de leur expliquer les actes de prévention. Ecouter le patient et mesurer l'impact que cette toxicité a dans sa vie est primordial. En effet, le retentissement n'est pas forcément proportionnel à

l'importance objectivement constatée des lésions (5). Cette démarche initiale permettra d'adapter au mieux le niveau de prise en charge de chaque patient.

On peut également rassurer le patient et son entourage à propos du fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse ou infectieuse, ni d'une allergie au traitement (5).

- Dans tous les cas :

Il est conseillé de diminuer la fréquence et la durée des bains, de **limiter les douches** à un maximum d'une fois par jour et de moins de dix minutes avec une eau tiède (30).

La toilette se fait à l'eau claire ou avec un **pain surgras dermatologique sans savon** (Atoderm®, Lipikar® syndet...) (31) ou encore grâce à un nettoyant liquide proche du pH 5 sans parfum ni extrait de fruits ou plantes, ne nécessitant pas de frotter donc entraînant moins d'irritations (32). En moyenne, le pH physiologique de la peau est de 5,5.

Immédiatement après la douche, il est souhaitable d'appliquer généreusement un **émollient sans alcool** (Lipikar Baume AP+®...) et une crème hydratante sur le visage non comédogène et sans parfum.

Les patients doivent éviter le soleil en appliquant de la **crème solaire SPF50** (Anthelios® 50+, Photoderm®...) toutes les deux heures et en portant des vêtements couvrants comme un chapeau, des lunettes de soleil et des manches longues. Une exposition au soleil peut exacerber le rash papulo-pustuleux et également conduire à des réactions sévères de photosensibilités (3).

Une consultation spécialisée de maquillage peut être proposée, on utilisera des produits hypoallergéniques, sans alcool, non comédogènes, sans poudre, sans parfum ni extraits de plantes ou fruits. Les hommes doivent être informés sur le maquillage et les **soins dermo-cosmétiques** qui peuvent être réalisés. Le maquillage n'aggrave pas les lésions. Le nettoyant ou démaquillant devra être doux et sans parfum.

Le médecin pourra proposer un traitement préventif par **doxycycline 100 mg par jour**, à débiter en même temps que la thérapie ciblée, pendant deux mois, puis à réévaluer en fonction de la toxicité cutanée (31). Si cet antibiotique est utilisé, il est d'autant plus important de se protéger du soleil à cause du risque de photosensibilité.

Si un médicament topique est prescrit, il faut préférer une application le soir et protéger la barrière cutanée avec une crème hydratante sans parfum, non comédogène le matin (32). Une crème d'hydrocortisone 1% peut être utile en prévention.

- En cas d'éruption de faible intensité (grade 1 classification NCI-CTCAE) :

Le médecin peut prescrire pour le visage la préparation suivante à raison de deux applications par jour (prise en charge à 100% si la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable » est inscrite) :

Erythromycine base.....2g
 Glycérine.....5g
 Excipient hydrocrème.....QSP 50g (31)

Pour une atteinte dorsale, la même préparation est conseillée. On peut proposer une **lotion d'erythromycine** (Eryfluid® ou Stimycine®) ou encore un **dermocorticoïde de classe III** (Locapred®) (31). On utilise préférentiellement sur le visage des dermocorticoïdes d'activité faible à modérée, avec une à deux applications par jour (5).

Des **topiques antibiotiques** peuvent être utilisés lors des stades précoces (erythromycine, clindamycine et métronidazole) (5).

- En cas d'éruption d'intensité modérée (grade 2 classification NCI-CTCAE) :

Le même traitement local peut être reconduit ou bien un **dermocorticoïde de classe II** (Betneval®, Diprosone®) ou de **classe III** (Locapred®) peut être conseillé.

En plus, un traitement par voie orale est recommandé : une cycline de première ou deuxième génération, la **lymécycline, à raison de 300 mg par jour** en dehors des repas pendant trois mois, ou encore de la **doxycycline 100 mg par jour** au milieu d'un repas et au moins une heure avant le coucher pendant trois mois (31).

A la place, on peut prescrire du **Rubozinc® 15 mg** : deux gélules par jour en une prise à jeun ou à distance des repas pour éviter le risque de chélation, pendant trois mois puis ensuite une gélule par jour (31).

Si le patient se plaint de prurit, un **antihistaminique de deuxième génération** peut être proposé (desloratadine 5 mg, levocétirizine 5 mg).

- En cas d'éruption d'intensité sévère (grade 3 classification NCI-CTCAE) :

Le médecin peut prévoir le **report ou l'arrêt du traitement puis modifier la posologie** (31).

Une **consultation dermatologique** est nécessaire.

Des **dermocorticoïdes de classe II** (Betneval®, Diprosone®) seront introduits et la dose de la cycline par voie orale sera augmentée : **200 mg/ jour de doxycycline** ou **600 mg par jour de lymécycline** (31).

Tous ces traitements peuvent être commencés dès le début du traitement anticancéreux ou seulement à l'apparition des premiers symptômes, en fonction de l'habitude de chaque équipe médicale.

- En cas d'éruption cutanée de grade 4 :

Les réactions cutanées de grade 4 peuvent nécessiter un traitement spécialisé dans une unité de soins de brûlures (3).

Dans une étude contrôlée randomisée nommée « *Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab* » (STEPP), des patients utilisant des crèmes hydratantes, des crèmes solaires, une crème contenant 1% d'hydrocortisone et de la doxycycline à 100 mg deux fois par jour en prophylaxie, ont été comparés à des patients qui ont été traités après le développement de la toxicité cutanée (30). La thérapie préventive diminue le développement d'un rash de grade 2 de 50% et retarde l'apparition d'une toxicité cutanée de grades 2 et 3 (30).

Les traitements piliers du rash acnéiforme sont donc les **crèmes corticostéroïdes** et dans les cas les plus sévères, des **antibiotiques et/ou corticostéroïdes par voie orale** (30). Les antibiotiques montrent un bénéfice malgré le fait qu'on ne pense pas que le rash soit lié à une infection bactérienne. Celui-ci peut s'expliquer par les propriétés anti-inflammatoires plutôt que antibactériennes de ces antibiotiques (5,30).

Une étude démontre l'efficacité de la minocycline, par voie orale, dans la décroissance des lésions faciales et du prurit, chez les patients atteints d'un cancer du côlon métastatique, et traités par cetuximab (30). Dans jusqu'à 38% des cas, une surinfection bactérienne peut se produire, le plus souvent avec *Staphylococcus aureus*, (possiblement méthicilline-résistante) (30). Tout changement de l'apparence d'un rash, un suintement liquide jaune ou des croûtes doit inciter le médecin à réaliser une culture pour identifier l'organisme responsable afin d'adapter le traitement.

Les produits OTC (*Over The Counter*, médicaments en vente libre) contre l'acné, les formulations contenant du peroxyde de benzoyl et des topiques rétinoïdes comme

l'isotretinoïne ou l'adapalène, n'ont pas montré leur utilité car ils assèchent la peau et peuvent causer des brûlures, picotements et irritations sans être bénéfique au traitement du rash (33).

2. Le syndrome main-pied

2.1.Introduction

Le syndrome main-pied ou erythrodysesthésie palmo-plantaire est l'effet le plus commun avec les agents cytotoxiques. C'est une manifestation tout à fait spécifique aux traitements anticancéreux. Initialement décrit dans les années 1970 avec les chimiothérapies, le syndrome main-pied s'observe également avec les thérapies ciblées (5). L'impact sur la qualité de vie du patient peut être très important, malgré le fait que la présentation clinique diffère entre ces deux familles de molécules. Le syndrome main-pied est parfois appelé érythème acral mais aussi réaction de Burgdorf (5).

2.2.Présentation clinique

Le syndrome main-pied induit par les chimiothérapies et celui induit par les thérapies ciblées présente un certain nombre de critères communs :

- Il se localise préférentiellement sur les plantes et/ou les paumes ;
- Il est toujours bilatéral (c'est-à-dire concernant les deux mains et/ou les deux pieds, mais pas forcément les mains et les pieds à la fois) et n'est pas toujours symétrique ;
- Il peut être douloureux et son impact sur la qualité de vie est comparable ;
- Il est dose-dépendant (et semble aussi dépendre de la dose cumulative totale) (15);
- Il nécessite une prise en charge et un accompagnement thérapeutique adapté (5).

Malgré ces points communs, la présentation clinique globale diffère, et la littérature anglo-saxonne introduit une différence terminologique pour le syndrome main-pied : « *hand foot syndrome* » pour les chimiothérapies et « *hand foot skin reaction* » pour les thérapies ciblées (5). Le syndrome main-pied est plus localisé et hyperkératosique avec les thérapies ciblées, et plus diffus et érythémateux avec les chimiothérapies.

Bien que variable, l'apparition du syndrome main-pied peut se produire à partir du troisième jour et jusqu'à dix mois après la première dose de chimiothérapie (30).

La réaction cutanée est caractérisée initialement par des paresthésies, suivies d'érythèmes diffus et d'œdèmes palmaires et plantaires (30). Le syndrome main-pied est associé à des douleurs, gonflements, engourdissements, fourmillements ou des rougeurs des mains ou des pieds, avec une progression vers des ampoules ou une desquamation de la peau (3).

Les lésions peuvent être limitées aux régions en regard des articulations, voire se résumer à un érythème périunguéal (15). Plus rarement les éléments érythémato-oedémateux débordent les extrémités et peuvent atteindre d'autres régions de téguments (15).

La réaction est dose-dépendante et est associée à la vitesse de distribution du médicament. Par exemple, une analyse montre que 34% des patients ayant une perfusion continue de 5-fluorouracile développent un syndrome main-pied, alors que seulement 13% des patients qui reçoivent le même médicament sous forme de bolus développent ce rash (30).

En cas de prolongation de l'exposition à la molécule responsable, l'érythème s'aggrave, devient violacé, s'étend et les douleurs s'accroissent (15). En revanche, l'arrêt du traitement responsable est suivi d'une atténuation graduelle des symptômes sur une période de deux semaines environ avec souvent une desquamation superficielle terminale (15). Parfois les lésions évoluent vers des séquelles de type kératodermie palmo-plantaire ou dysesthésies prolongées (15). La réexposition à l'agent inducteur utilisé selon les mêmes modalités aboutit en général à une récurrence des lésions, qui n'est toutefois pas systématique (15).

L'origine physiopathologique du syndrome main-pied n'a pas encore été réellement élucidée.

Sur le plan histologique, il s'agit à l'évidence d'une réaction cytotoxique directe affectant les kératinocytes avec des lésions de nécroses épidermiques accompagnées le plus souvent d'un infiltrat inflammatoire du derme prenant parfois l'aspect d'une dermatite inflammatoire d'interface (15). En dehors de cet infiltrat, le derme est le siège d'une dilatation vasculaire souvent intense, d'un œdème papillaire, parfois d'une atteinte des glandes eccrines qui peut être de type syringoméplasie eccrine épidermoïde (15) (tumeur épidermique bénigne).

La prédilection pour les paumes et plantes des pieds pourrait être due au transport du médicament jusqu'à la surface de la peau via le système vasculaire et la grande prolifération des kératinocytes (3).

Cela peut être lié aussi à des facteurs locaux comme l'épaisseur importante de la couche cornée, le gradient de température, le renouvellement épidermique particulièrement rapide, l'absence de follicules pilosébacés, la concentration importante en glandes eccrines... (15). G. Milano et coll ont montré, par l'étude de micro-biopsies de peau chez des volontaires sains, que la peau de la paume des mains et de la plante des pieds était sensiblement différente de la peau d'autres régions du corps (16). Outre une prolifération cellulaire plus importante que sur les autres parties du corps, on note la présence en grandes quantité dans les cellules cutanées plantaires et palmaires de Thymidine phosphorylase, une enzyme qui est une cible des agents cytotoxiques (16). Cette enzyme intervient dans la synthèse de la thymine.

La capécitabine est une prodrogue du 5-fluorouracile, générée par la thymidine phosphorylase, préférentiellement exprimée dans les tissus tumoraux et qui facilite la production du 5-fluorouracile au niveau palmaire. Ceci peut expliquer l'apparition du syndrome main-pied.



Figure 14. Syndrome main-pied, OMÉDIT Centre Val de Loire



Figure 13. Syndrome main-pied de la paume par l'étoposide (20)

2.2.1. Syndrome main-pied des chimiothérapies

Le syndrome main-pied apparaît après les premiers cycles de traitement sur les deux paumes et/ou les deux plantes. Les lésions sont relativement diffuses, avec un érythème inflammatoire étendu, parfois avec des œdèmes et associées à des degrés divers de desquamation, d'hyperkératose (augmentation de la couche cornée de l'épiderme) ou de décollement bulleux. Les signes fonctionnels sont variables, comprenant des douleurs (pouvant être le symptôme principal), brûlures, échauffement et parfois prurit (5).

Avec les taxanes, on peut aussi observer une forme « inversée », c'est-à-dire prédominant sur le dos des mains et/ou des pieds ; c'est le syndrome PATEO (*Periarticular thenar erythema with onycholysis*) (5).

Il a été décrit, suite à des manifestations cutanées, la disparition des empreintes digitales chez quelques patients traités, notamment par la capécitabine (16). Cette perte des empreintes est très préjudiciable aux patients, lorsqu'ils sont soumis à un contrôle d'identité (avion, accès aux téléphones, ordinateurs). Cette perte des empreintes digitales, ou adermatoglyphie, est plus ou moins réversible (16). Il faut donc aussi prévenir les patients de cette complication gênante dans la vie courante.



Figure 15 Perte des empreintes digitales (16)

2.2.2. Syndrome main-pied des thérapies ciblées

Cliniquement, les patients présentent une réaction cutanée main-pied pendant les deux à quatre premières semaines de traitement avec des sensibilités, des lésions squameuses entourées d'érythèmes localisées aux points de pression ou friction incluant les bouts des doigts et les orteils, les talons et les articulations métatarso-phalangiennes (3).

En effet, contrairement au syndrome main-pied des chimiothérapies, celui des thérapies ciblées est plus localisé et prédomine très clairement sur les zones de contact des paumes (zones de préhension, comme la pince du pouce, les articulations metacarpo- ou interphalangiennes) et des plantes (talons, palette métatarsienne, bords latéraux des orteils, cors aux pieds ou verrues préexistants...) (5). Cela concerne plus souvent les plantes que les paumes, mais peut atteindre les quatre extrémités (5).

Les lésions progressent vers un épaissement, une hyperkératose, une douleur cutanée qui entrave les fonctions et le mouvement (3). La situation apparaît comme dose-dépendante puis diminue typiquement après plusieurs semaines après l'arrêt du traitement (mais ceci n'est pas systématique).

Concernant le sorafénib et le sunitinib, c'est une réaction inflammatoire des paumes et/ou des plantes, habituellement douloureuse avec une évolution quasi constante vers une hyperkératose circonscrite par un halo inflammatoire sur des points de pressions ou de frictions (34).

Avec le sorafénib et sunitinib, on a une phase initiale (inférieure à sept jours) qui apparaît vers la première semaine et qui peut se manifester jusqu'à plusieurs semaines après le début du traitement ; un érythème potentiellement douloureux apparaît (dysesthésies, sensations de brûlures) au niveau des zones de frictions et de pressions (pulpe des doigts et orteils) (34).

Ensuite, la phase d'état (durée entre sept à quinze jours) montre une hyperkératose (épaissement épidermique jaunâtre et infiltré) circonscrite par un halo inflammatoire, et évoluant par poussées successives.

Enfin, la phase tardive (au-delà de quinze jours) décrit un renouvellement épidermique sous-jacent avec une desquamation parfois en lambeau ou fragmentée, adhérente et donnant parfois un aspect craquelé (34).

Le syndrome main-pied peut limiter sévèrement les gestes de la vie quotidienne comme marcher, conduire, faire ses courses, écrire, s'habiller, se laver, et peut même imposer de rester en position allongée.

2.3.Molécules inductrices

Le syndrome main-pied englobe les réactions relatives à différents groupes de thérapies anticancéreuses. Les chimiothérapies conventionnelles incluant, les antimétaboliques et les anthracyclines, produisent les réactions connues d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome main-pied, tandis que les inhibiteurs de multikinases sont associés à une réaction cutanée main-pied distincte ou *hand foot skin reaction* (3).

2.3.1. Les chimiothérapies

L'incidence varie considérablement d'une molécule à l'autre. Par exemple, 50% des patients traités par la capécitabine sont concernés alors qu'il est exceptionnel avec certaines molécules (5).

Le syndrome main-pied est induit le plus fréquemment par des agents cytotoxiques tels que la capécitabine (50%), doxorubicine pegylée (30 à 50%), le 5-fluorouracile (plus particulièrement avec les perfusions continues), cytarabine, docétaxel et tégafulur (prodrogue du 5-fluorouracile). L'érythème acral lié à la cytarabine semble particulièrement intense avec notamment un tableau général fébrile, la possibilité d'un œdème facial, voire d'un exanthème maculopapuleux plus étendu associé à des lésions palmo-plantaires particulièrement sévères (15).

Les chimiothérapies avec un syndrome main-pied possible incluent aussi l'irinotécan, doxorubicine, hydroxyurée, méthotrexate, étoposide, cyclophosphamide, vinblastine, cisplatine, vincristine, vinorelbine, bléomycine, paclitaxel, mitoxantrone... (5).

Ces molécules se trouvent transportées par les glandes eccrines jusqu'à la couche cornée, où elles vont s'extravaser et s'accumuler, et donc causer une toxicité cutanée (30).

Le développement d'un syndrome main-pied, est relativement commun au docétaxel, contrairement au paclitaxel. Cela concerne 5 à 10% des patients traités par des taxanes (18,35). Cependant, avec l'utilisation répandue des taxanes, le syndrome main-pied n'est pas rare en pratique, et plus spécialement dans les protocoles hebdomadaires, plutôt que dans les protocoles avec une perfusion toutes les trois semaines (18,35).

2.3.2. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées inductrices d'un syndrome main-pied sont quasi exclusivement représentées par les molécules :

- A activité anti-angiogénique (dirigée contre les récepteurs VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor* et PDGF, *Platelet-derived Growth Factor*)
- Et/ou à activité inhibitrice de RAF : régorafénib (60%), sorafénib (34% dont 9% de grade 3 (34)), axitinib (29%), vémurafénib (20%), sunitinib (19% dont 5,5% de grade 3 (34)), pazopanib (5%) (5).

La réaction cutanée main-pied distincte est l'effet indésirable dose-limitant le plus commun des thérapies ciblées « inhibiteurs multikinases », le sorafenib et sunitinib (3). Ces deux médicaments sont devenus les thérapies de première ligne pour le carcinome rénal avancé ; cependant, leur utilisation dans de multiples essais cliniques est limitée par la sévère et invalidante réaction cutanée main-pied distincte (3). Son incidence, tous grades confondus, pour le sorafenib et sunitinib est respectivement de 33,8 % et 18,9 % (3).

Un nouvel inhibiteur multikinase, le pazopanib, partage un spectre similaire de récepteurs cibles du sorafenib et sunitinib mais il est associé à une plus faible incidence de cet effet indésirable, avec une incidence (tous grades confondus) de 4,5 % (3).

2.4. Conseils et prise en charge

Dans un premier temps, il faut mesurer l'impact du syndrome main-pied chez le patient, aussi bien sur sa qualité de vie qu'en terme d'importance clinique (grade 1 à 3 selon CTCAE version 5.0) (5).

Un grade de 3 (impact sur les activités indispensables de la vie quotidienne comme l'alimentation, la toilette...) nécessite en général l'arrêt du traitement afin de permettre un retour à un grade 0 – 1 et de le réintroduire à doses plus faibles (5). Le patient devra être à la fois prévenu et éduqué à la reconnaissance de ses symptômes, afin de limiter l'anxiété liée à leur apparition et de prévenir rapidement ses équipes de soin (5).

Sans traitement, les lésions de la peau peuvent donner des ampoules, desquamer et progresser vers la nécrose épidermique (30).

Plusieurs conseils ont été suggérés afin de diminuer l'incidence et la progression du syndrome main-pied. Ces suggestions incluent l'utilisation **d'eau tiède** pour se laver dans le but de limiter la vasodilatation et l'extravasation du médicament jusqu'aux couches extérieures de la peau, le port de **vêtements amples** qui permettront de ne pas causer de frottement sur la peau, élever les membres inférieurs quand cela est possible, et éviter les activités trop vigoureuses telles que le running en particulier durant le premier mois de la thérapie (30).

Des stratégies préventives sont primordiales :

- Examiner le corps entier à la recherche de régions hyperkératosiques au niveau palmaire et plantaire, et le retrait des callosités (30)
- Eviter les chaussures trop serrées ; préférer des **chaussures adaptées**, absorbantes et larges ainsi que des chaussettes ou chaussons en coton
- Porter des **gants épais en coton** pour les activités quotidiennes (jardinage, cuisine...) et des gants en latex pour la vaisselle, ne pas couper les ongles trop courts
- **Eviter les traumatismes et frottements** pendant les deux à quatre premières semaines (30), limiter les points de pression sur la peau (bagues, marcher pieds nus...) (16)
- Des **gants réfrigérés** (ou sacs de glace) sont utilisés pour la prévention de l'onycholyse et protègent également contre le développement du syndrome main-pied (18,36). Ils sont faciles à mettre, sont bien acceptés par la plupart des patients et n'ont pas d'effets indésirables majeurs (36)
- Utiliser un **savon très gras et hydratant** pour nettoyer la peau (Lipikar Syndet AP+ de La Roche Posay...)
- Appliquer des **baumes hydratants** (Lipikar baume AP+ de La Roche Posay, cold cream, Dexeryl®) et **cicatrisants** (Cicaplast Baume B5 de La Roche Posay, Cicaplast d'Avène, Cicabio de Bioderma, Bariederm d'Uriage, Avibon® à base de vitamine A...)
- Recourir, si nécessaire, à des crèmes hydratantes (avant et après la thérapie) contenant des **kératolytiques**, tels que du **lactate d'ammonium**, de **l'urée** (30) de 10 à 30% (Xerial® de chez SVR, IsoUrea MD baume de La Roche Posay...) ou de **l'acide salicylique** 2 à 6% (Akérat S® d'Avène dans les formes modérées ou vaseline

salicylée à 30% dans les formes sévères), en évitant une pression trop importante pendant l'application.

Les kératolytiques seront utilisés pour un syndrome main-pied de bas grade et/ou en cas d'hyperkératose pré-existante. L'urée à 10% avait montré la diminution de la sévérité de cette réaction par le sorafenib (3).

En cas de forme hyperkératosique sévère, une préparation magistrale peut être prescrite avec une prise en charge à 100% si la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable » :

Acide salicylique.....30g

Vaseline officinale.....100g

Cette préparation peut être appliquée sous pansement occlusif la nuit (5).

- Une prémédication par la **prednisolone** orale (1 mg/kg/j) ou la **dexaméthasone** (8 mg toutes les 12h), 24h avant l'administration de la molécule impliquée et à poursuivre dans les trois à cinq jours qui suivent la chimiothérapie (15) est possible
- Le bénéfice de la pyridoxine par voie orale n'est pas prouvé et l'utilité des inhibiteurs de COX-2 doit être établie (18). La pyridoxine (vitamine B6) a démontré des résultats négatifs chez les patients traités avec la doxorubicine pegylée, la capecitabine et en perfusion continue de 5-fluorouracile (3).

Il faut s'assurer dans tous les cas que l'état du tégument des paumes et des plantes est satisfaisant.

Lorsque les symptômes sont déjà présents, des traitements s'imposent :

- Un inhibiteur de COX-2, le **celecoxib**, à la dose de 200 mg/m² deux fois par jour, a montré une réduction de l'incidence générale et de haut grade du syndrome main-pied, due à une chimiothérapie par la capecitabine (3).
- Des **corticoïdes par voie systémique** (comme la **prednisone**), ou un **topique corticostéroïde** ayant une forte activité anti-inflammatoire (comme le **clobétasol**) sont prescrits, souvent sous pansement occlusif (18), en cas d'inflammation (5).

Des patients traités par doxorubicine ont montré un bénéfice grâce à une thérapie orale de dexaméthasone, pour un syndrome main-pied de grade supérieur ou égal à 2 (CTCAE) (3).

En cas de forme hyperkératosique et inflammatoire associées, il faut alterner les traitements un jour sur deux (émollient kératolytique et dermocorticoïde).

- Des analgésiques oraux comme les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ou des **analgésiques narcotiques** (fentanyl, oxycodone, morphine...) sont préconisés pour un syndrome main-pied de haut grade.
- Des applications locales **d'anesthésiques locaux**, comme des patchs de **lidocaïne** (4 ou 5 %) aident au contrôle de la douleur.
- Un switch de taxanes, du docétaxel par le paclitaxel, est une alternative possible.

Un **accompagnement podologique** sera très souvent utile voire nécessaire, notamment pour traiter de façon préventive les zones de contact plantaire et limiter ainsi les inflammations secondaires localisées sur ces zones (notamment avec les thérapies ciblées) (5).

Cette prise en charge podologique devra idéalement se faire en dehors des poussées inflammatoires douloureuses. Des soins de pédicure et de manucure peuvent être envisagés, pour ôter en douceur les callosités, qui pourraient devenir des zones critiques de développement des symptômes (16). Afin de protéger les zones de friction, on peut proposer des orthèses siliconées et des semelles orthopédiques pour répartir les points de pression.

Les mesures préventives pour la réaction cutanée main-pied distincte sont similaires à celles mises en œuvre pour le syndrome main-pied classique et sont très importantes durant les deux à quatre premières semaines de traitement.

Une attention particulière doit être accordée aux plaies superficielles ou aux éraflures pour prévenir des infections (33).

L'évaluation globale de la douleur et de ses effets sur les activités de la vie quotidienne doit être pris en compte : une réduction de dose ou une interruption temporaire de traitement est parfois nécessaire (18).

Le groupe de travail Bas Normand, Thécitox, a aussi établi une adaptation posologique de la thérapie ciblée en fonction de la sévérité (classification NCI-CTCAE) :

- Grade 1 : pas de symptôme fonctionnel, pas de gêne. Pas de modification posologique.
- Grade 2 : modifications cutanées ou douleurs, pas de gêne.

- ➔ Diminution de la posologie à demi-dose pendant quinze jours puis reprise à pleine dose si possible.
- Grade 3 : lésions ulcérées ou modifications cutanées associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle.
 - ➔ Arrêt pendant sept jours puis reprise à demi-dose pendant quinze jours puis pleine dose si possible (31).

L'OMEDIT de Bretagne et des Pays de la Loire ont réalisé une fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main-pied à destination des professionnels de santé, en date du 20 mars 2018 (Annexe III).

3. Le syndrome PATEO

3.1.Introduction

Cette forme est peu décrite dans la littérature. Le syndrome PATEO, issu de l'anglais « *periarticular thenar erythema with onycholysis* », est retrouvé plus particulièrement lors des traitements par docétaxel et paclitaxel. Ce syndrome est un sous-type du syndrome main-pied qui a été décrit par Childress et Lokich (35,37).

3.2.Présentation clinique

Le syndrome PATEO est une atteinte réversible qui peut se développer plusieurs jours après le premier cycle de traitement et qui a un possible effet dose-dépendant. Contrairement au syndrome main-pied qui évolue en plusieurs phases, le syndrome PATEO se manifeste par un érythème prurigineux de la face dorsale de la main et au niveau du tendon d'Achille.

L'érythème palmaire se trouve principalement sur les éminences thénars et hypothénars ; une coloration violette prédomine sur le dos des mains, plus spécifiquement sur les articulations des mains et autour du tendon d'Achille (37). Les lésions sont squameuses et érythémateuses.

L'onycholyse est rarement observée est n'est présente que dans les cas les plus sévères. Le visage peut être touché. Une implication dans les régions en extension des bras et latérales des cuisses et des genoux, a déjà été décrite avec le paclitaxel(18).



Figure 16 Présence de plaques écailleuses érythémateuses violacées sur le dos de la main, caractéristique du syndrome PATEO (37)



Figure 17 Présence de plaques écailleuses érythémateuses violacées sur la droite du tendon d'Achille et onycholyse et hémorragie sous-unguëale des ongles (37)

3.3.Molécules inductrices

Le syndrome PATEO est spécifique des taxanes et se manifeste, de façon occasionnelle, avec le paclitaxel ou le docetaxel.

3.4.Conseils et prise en charge

L'utilisation d'un puissant **topique corticostéroïde** et le **refroidissement des mains** dans des bains de glace durant la perfusion de taxanes peuvent réduire la fréquence d'apparition de ce syndrome. Une approche similaire de Scotté et al's, une thérapie avec des gants glacés, montre une réduction significative de la toxicité des ongles et de la peau avec une chimiothérapie à base de taxanes (37).

Dans quelques cas, le traitement des patients requière un ajustement de dose, comme dans le cas d'une série de trois patients avec un syndrome PATEO décrit par Rodriguez-Lomba et al. (37).

4. Eruptions maculo-papuleuses (ou rash maculo-papuleux)

4.1.Présentation clinique

Les macules et papules peuvent se manifester comme une légère éruption morbilliforme, c'est-à-dire un ensemble de boutons rouges arrondis, plus ou moins nombreux et pouvant se réunir en plaques. Elles peuvent blanchir sous la pression. Ceci peut être associé à un prurit ou à une sensation de brûlure plus ou moins sévère (18). Elles peuvent causer une desquamation (3).

Ces éruptions se situent principalement sur des sites chauds enclins aux traumatismes comme les plis, les zones de contact ou sous les vêtements ou protections (18). Cela se traduit par le développement de douleurs, de manière bilatérale, des intertrigos inflammatoires en plaques dans les régions axillaires et inguinales ou les plis du cou (18). Ce rash commence le plus souvent sur le tronc et peut se propager de façon centrifuge aux extrémités (30).

Le rash subsiste durant deux semaines après l'arrêt du médicament incriminé (30).

Les signes de gravité de l'éruption maculo-papuleuse comprennent l'œdème du visage, la fièvre, des adénopathies, l'érosion des muqueuses associées, des vésicules et bulles, la surface atteinte étendue au-delà de 60 % (31). Il faut alors demander un avis dermatologique en urgence.

Il est important de différencier ce rash du syndrome de Stevens Johnson, plus sévère (30).

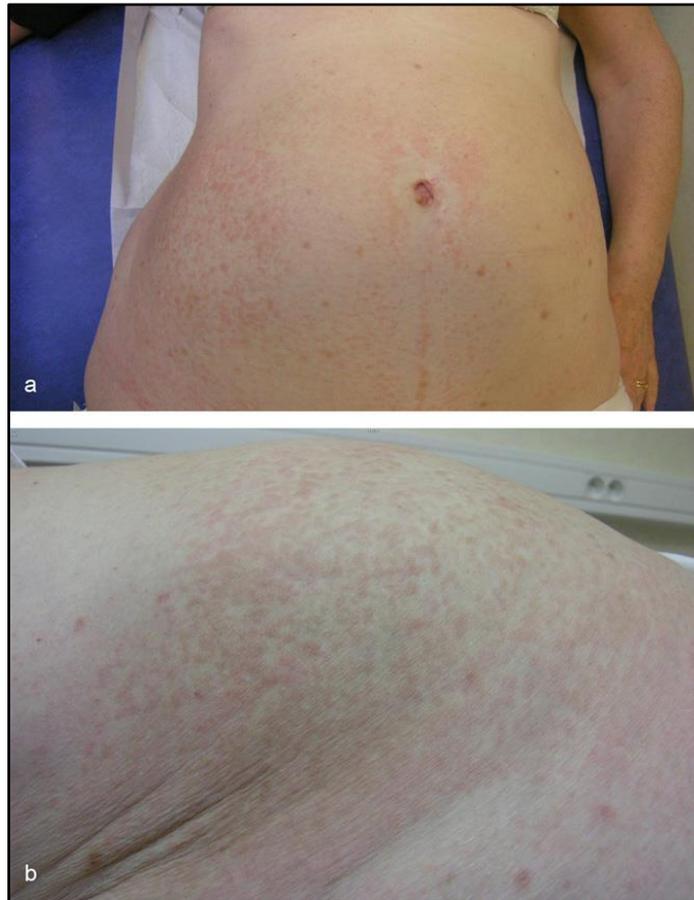


Figure 18. Eruptions maculopapuleuses sous imatinib (38)

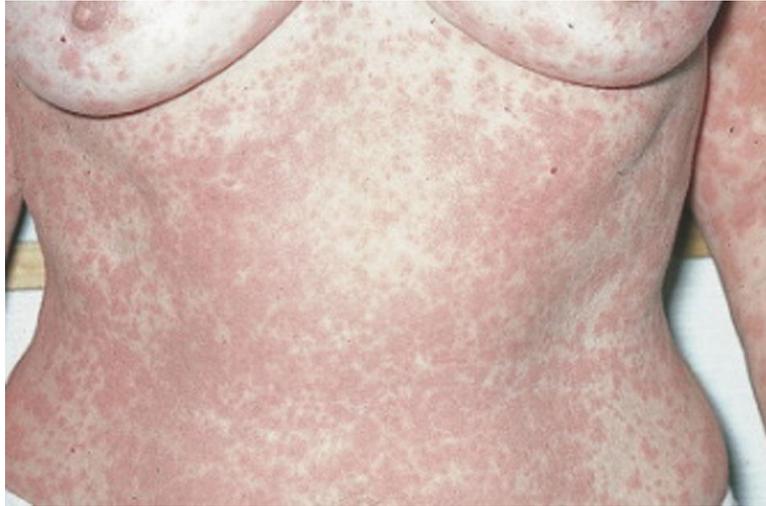


Figure 19. Eruption morbilliforme, d'Après le Collège National des Enseignants de Dermatologie

4.2.Molécules inductrices

L'éruption morbilliforme est une des réactions cutanées les plus communes des chimiothérapies avec la cytarabine, docetaxel, paclitaxel, cladribine, gemcitabine, perimetrexed, doxorubicine pegylée (ou liposomale), topotecan, imatinib et dasatinib (3,30).

Mais cet effet indésirable cutané concerne aussi les anti-BRAF avec le vemurafenib et dabrafenib notamment (31).

Cependant, beaucoup de médicaments (non-anticancéreux) peuvent conduire à une réaction cutanée similaire (30). Ainsi, une minutieuse analyse médicamenteuse est nécessaire pour aider à déterminer le médicament responsable (30).

4.3.Prise en charge et conseils

Le traitement consiste à la prise de **corticostéroïdes par voie topique et orale**, et **d'antihistaminiques** (3,30). Les réactions sévères peuvent être gérées par prémédication de **corticostéroïdes, antihistaminique et paracétamol** (3).

5. Syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrose épidermique toxique (NET)

5.1. Introduction

Le SSJ et la NET (syndrome de Lyell) sont des effets indésirables graves et potentiellement mortels. Ensemble, ils représentent des entités distinctes le long du spectre d'une seule maladie, la nécrose épidermique (3). Ces deux entités se distinguent sur la base de la surface totale corporelle impliquée (30).

La NET est une situation très rare mais qui représente une urgence vitale, avec une mortalité estimée à 30 % (5). Par définition, elle correspond à un décollement d'au moins 30% de la surface corporelle, et le SSJ à une atteinte de moins de 10% de la surface corporelle (5).

Ainsi, un chevauchement du SSJ et de la NET se produit quand 11 à 29 % de la surface corporelle est impliquée (30). L'incidence du SSJ et de la NET est respectivement de 1,2 à 6 et de 0,4 à 1,2 cas par million de personnes (30). La mortalité, qui dépend de l'extension du décollement épidermique, est comprise entre 1 et 5 % dans le SSJ et jusqu'à 35 % dans la NET (30).

La physiopathologie sous-jacente de cette réaction semble être une réponse d'origine immunitaire impliquant les cellules T cytotoxiques et les macrophages (30). La nécrose des kératinocytes pourrait être le résultat direct de l'augmentation de l'activité de la voie du ligand Fas (régulateur des réponses immunes et apoptotiques, appartenant à la famille du TNF, Facteur de Nécrose Tumoral), de la perforine (protéine cytolytique sécrétée par les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes NK), de la granzyme B (sérine protéase cytotoxique induisant l'apoptose des cellules cibles des lymphocytes NK et T CD8 cytotoxiques) et de la granulysine.

5.2. Présentation clinique

La NET est le reflet d'une nécrose k ratocytaire diffuse, par mécanisme d'apoptose médiée (5). Elle apparait en moyenne six à quatorze jours après l'introduction du traitement responsable (5).

Il y a souvent une période prodromale avec des symptômes grippaux suivie de l'apparition du rash (3). La lésion typique du SSJ et de la NET est une lésion cible ou

macules purpuriques avec un centre nécrotique (30). Le signe cardinal est la présence d'un décollement cutané, recherché par le signe de Nikolsky (l'épiderme se détache lorsque l'on passe le doigt de façon appuyée sur la peau du patient), le plus souvent associé à une atteinte muqueuse (5).

Les lésions initiales apparaissent typiquement sur le visage, le tronc supérieur et les extrémités comme des macules érythémateuses rouge sombre avec une coalescence. Un prurit peut être associé. Quand l'épiderme se détache du derme sous-jacent, des ampoules molles sont produites (30). La peau sus-jacente va se dissiper et causer des érosions, donnant un aspect de linge ou de papier à cigare mouillé. La progression de la nécrose résulte du détachement dermique et épidermique.

Un érythème douloureux diffus, des signes généraux et une fièvre élevée complètent le tableau (5). On peut observer des lésions cutanées en cocarde (5).

Les lésions peuvent rester limitées à cet exanthème, mais il faut rechercher de façon systématique les signes précurseurs évoquant une forme plus grave : exanthème diffus, sombre, purpurique, avec douleurs cutanées, un œdème facial, la présence de vésicules, bulles ou pustules, une atteinte muqueuse (bulles, érosions) buccale, ophtalmologique, génitale, de la fièvre parfois très élevée, des adénopathies périphériques, des stigmates biologiques tel qu'une neutrophilie, hyperéosinophilie, cytolysé hépatique... (5). En effet, la muqueuse des yeux, de l'oropharynx, et des régions pulmonaires et gastro-intestinales, comme les organes génitaux, peuvent être impliqués (30) chez plus de 90% des patients (niveau oral, oculaire et génital) (3).

Une défaillance multiviscérale s'associe assez rapidement au tableau dermatologique, avec un risque élevé de sepsis (5).

Le diagnostic clinique peut être confirmé par biopsies, qui montre une apoptose diffuse des kératinocytes et une nécrose épidermique de grosse épaisseur (30).



Figure 20. Aspect précoce de nécrolyse épidermique : bulles et couleur ardoisée, d'après Jean-Claude Roujeau



Figure 21. Aspect caractéristique de décollement de l'épiderme nécrosé, d'après Jean-Claude Rousseau

5.3.Molécules inductrices

Souvent, les éléments déclencheurs pour le SSJ sont les médicaments, suivis des infections, vaccinations et de la maladie du greffon contre l'hôte (30). La plupart des cas de NET sont présumés dû aux médicaments (5). Les médicaments sont considérés comme le facteur étiologique le plus important et causent jusqu'à 80 % des cas de SSJ et NET (3).

Cependant, l'association entre SSJ/NET et les thérapies anticancéreuses, incluant les cytotoxiques conventionnels et les thérapies ciblées, n'a pas été clairement établie (3).

Les médicaments les plus mis en cause pour ces deux effets sont l'allopurinol, les antibiotiques sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole) mais aussi les pénicillines et

quinolones, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (oxicams) et les anticonvulsivants (phenytoïne, phenobarbital) (5,30).

Les anticancéreux impliqués dans ces désordres incluent les anticorps monoclonaux, les antimétabolites et les agents alkylants (30). Les médicaments associés à plus d'un cas de SSJ incluent l'imatinib, docetaxel, methotrexate et bleomycine (3). Le chlorambucil a été associé à trois cas de NET, tandis que la cytarabine, gemcitabine, methotrexate et thalidomide ont été chacun associés à deux cas de NET (3).

D'autres chimiothérapies ont été recensées pour ce type d'effet indésirable comme le busulfan, fludarabine, procarbazine, benmustine, procarbazine, vincristine, perimetrexed... (Liste non exhaustive).

Récemment, des cas de toxidermies graves ont également été rapportés avec certaines thérapies ciblées : imatinib, inhibiteurs de BRAF (vémurafénib, dabrafénib), sunitinib... (5).

5.4.Prise en charge et conseils

En oncologie également, la possibilité d'une toxidermie sévère ou grave doit être évoquée de façon systématique devant toute éruption cutanée d'origine médicamenteuse (5).

Devant toute suspicion de toxidermie sévère, l'arrêt immédiat du ou des médicaments suspectés est indispensable. Le patient doit également être adressé en **urgence en milieu hospitalier spécialisé**, l'aggravation des lésions pouvant être très rapide (5). Une prise en charge symptomatique avec mesures de **réanimation** peut être nécessaire, tout comme le traitement des érosions diffuses cutanées (parfois en unité des grands brûlés) (5).

Bien que les incidences de SSJ et de la NET sont rares, la nature mortelle et le besoin immédiat de soins de support nécessitent que tous les oncologues et les dermatologues soient conscients que les thérapies anticancéreuses peuvent être associées à ces réactions (3). Les stratégies de prise en charge dépendent de la sévérité des cas mais incluent des **corticostéroïdes, des immunoglobulines intraveineuses et/ou des antibiotiques** (3).

Cependant, l'utilisation des corticostéroïdes est controversée et a été associée à une augmentation du risque d'infection (30). Chaque équipe spécialisée décidera de la démarche à suivre selon le cas.

Fournir d'excellents soins des plaies et maintenir l'euvolémie est essentiel (30). Une administration d'immunoglobulines intraveineuse (plus de 2 à 3 g/kg durant cinq jours) a montré une décroissance de la mortalité chez ces patients (30).

La réintroduction du traitement inducteur doit être considérée comme une contre-indication absolue (5). Une déclaration officielle de pharmacovigilance doit être réalisée.

6. Xérose et prurit

6.1.Introduction

De nombreux agents anticancéreux provoquent une xérose (sécheresse) et un prurit de la peau. Jusqu'à 35 % des patients sous anti-EGFR développent progressivement une peau devenant écaillée, une xérose et un prurit tout au long du traitement (30). Après un traitement de plus de six mois, jusqu'à 100 % des patients sous anti-EGFR développent une xérose (3).

Elle serait plus fréquente et plus sévère chez les sujets âgés et les malades déjà traités par plusieurs lignes de chimiothérapie (15). En effet, chez ces patients, il se produit une altération du processus de kératinisation, atrophie épidermique, baisse de production du sébum ou des lipides épidermiques (5). Les patients ayant des antécédents d'eczéma ressentent de manière plus importante la xérose et le prurit (5). Dans cette population de patients, il y a un risque de progression vers une dermatite xérotique chronique ; qui est associée à un risque d'infection secondaire à *Staphylococcus aureus* ou *Herpes simplex* (5).

6.2.Présentation clinique

La xérose évolue tout au long du traitement anticancéreux.

Il s'agit le plus souvent d'une simple sécheresse de la peau, plus ou moins étendue, accompagnée de fines squames (5). La xérose apparaît comme une réduction de l'épaisseur de la peau ou encore une fine desquamation (3). La peau peut être rugueuse et l'inconfort cutané important, avec douleurs et tiraillements (5). Elle peut également s'accompagner d'une inflammation cutanée, eczématiforme, et d'un prurit plus ou moins intense (5).

La xérose peut conduire à de douloureuses fissures profondes sur les extrémités des doigts et des orteils (30), des mains et des pieds et des parties dorsales des articulations interphalangiennes, qui peuvent aussi faire saigner (3). Celles-ci comportent un risque de surinfection (30). La xérose peut aussi toucher le tronc.

Les anti-EGFR induisent une xérose en rompant l'homéostasie épidermique et l'architecture normale de la couche cornée (3). En plus du cycle de vie anormal du kératinocyte, la perte de capacité de rétention d'eau de la peau contribue au développement de la xérose (3).

Le prurit associé à la xérose peut conduire à des excoriations généralisées et à une augmentation du risque d'infections cutanées secondaires, en particulier à *Staphylococcus aureus* (3). Les modifications de la prolifération/maturation des kératinocytes ou des mécanismes de la kératinisation par les traitements anticancéreux peuvent potentiellement expliquer cette xérose induite (5). Des altérations secondaires lipidiques et/ou glandes sébacées pourraient également contribuer à ce phénomène (5).

Plus rarement, la xérose peut se présenter sous une forme ichtyosique – avec des squames en écailles de poisson – notamment aux membres inférieurs (5).



Figure 22. Xérose cutanée avec squames ichtyosiformes, d'après service de Dermatologie-Vénérologie du CHU d'Ouagadougou

6.3.Molécules inductrices

De nombreuses chimiothérapies induisent une xérose.

La xérose est une réaction lente vue avec le cetuximab et d'autres anti-EGFR (panitumumab, erlotinib, afatinib) ainsi qu'avec les inhibiteurs multikinases, anti VEGF (sorafenib, sunitinib, bevacizumab, aflibercept, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib) (3)(39).

Le lapatinib (anti HER2) et des inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, everolimus) sont aussi concernés (31). Le gefetinib (anti EGFR) peut aussi causer une xérose du visage et du bout des doigts ou orteils (3).

Avec les anti-EGFR, de véritables eczémas craquelés ou astéatosiques (souvent chez les sujets âgés car on a une diminution de l'activité des glandes sébacées et sudorales) peuvent se voir sur les membres inférieurs.

6.4.Conseils et prise en charge

Pour une prophylaxie contre ces changements de peau, les patients doivent être informés de l'utilisation **d'eau tiède**, prendre des **douches courtes** et seulement une fois par jour (une hygiène trop fréquente détériore la barrière épidermique par interaction des surfactants avec les protéines et les lipides de la couche cornée et altère le film hydrolipidique), et utiliser des **nettoyants doux**.

Il faut éviter le passage fréquent d'une atmosphère chaude à une atmosphère froide, en hiver les pièces surchauffées et sèches, en été les pièces avec climatiseurs puissants et atmosphère très sèche, ongles trop longs, produits d'hygiène inadaptés et agressifs (privilégier les produits sans savon ni parfum, ni extrait de fruits ou de plantes, avec pH autour de 5,5, de type syndet donc ne nécessitant pas de frotter et induisant alors moins d'irritations, comme Lipikar® ou Atoderm®). Idéalement, des vêtements amples et légers, en coton, sont à privilégier (5).

Une protection solaire est nécessaire avec un indice SPF 50+ (Anthelios® 50+...).

L'objectif de la prise en charge est de rétablir une fonction barrière épidermique efficace, tout en améliorant la plasticité et le confort cutané. Le traitement repose sur les **émollients**. Ils doivent permettre de maintenir la teneur en eau du stratum corneum, de limiter

la perte insensible en eau, de restaurer les taux de *Natural Moisturizing Factor* et/ou le ciment intercornéocytaire (notamment les céramides) (5).

Il est conseillé d'utiliser des émoullients avec le minimum d'ingrédients, sans alcool, sans parfum pour hydrater la peau et dont la très bonne tolérance locale a été démontrée dans différentes situations cliniques (Atoderm®, Lipikar® baume, Dexeryl®, Exomega® baume...). Les produits fabriqués stérilement, sans conservateurs, peuvent être utiles dans ce contexte.

Une préparation magistrale est prise en charge à 100 % peut être prescrite (avec la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable ») :

Glycérolé d'amidon Codexial.....20g
Excipial lipolotion neutre..... QSP 200g

L'émoullient est appliqué rapidement après la douche afin de capturer l'eau dans le stratum corneum (5). L'application de crèmes hydratantes doit se faire sur le visage et le corps. Le prurit devrait être géré initialement avec des **topiques antiprurigineux** et des compresses froides sur le corps (3).

La forme galénique à recommander est avant tout celle qui convient le mieux au patient, ce qui permettra d'améliorer la compliance : crèmes (émulsions avec deux phases : eau dans huile ou huile dans eau), baumes, pommades. Une aggravation progressive de la symptomatologie malgré le traitement émoullient (avec des lésions d'eczéma) doit faire évoquer un eczéma allergique de contact à un des composés de l'émoullient utilisé (5).

En ce qui concerne la **gestion du prurit**, les **antihistaminiques oraux** et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) tel que la **gabapentine** et la **prégabaline** sont utilisés pour calmer les prurits intenses (30). En effet, pour les cas de prurit généralisé, des antihistaminiques oraux non sédatifs le jour peuvent améliorer l'état et des antihistaminiques sédatifs peuvent améliorer le sommeil la nuit (3).

Les cas sévères, où la peau devient douloureuse et rouge (dermatite xérotique), doivent nécessiter des topiques stéroïdes (3). En effet, une inflammation cutanée (et eczéma) associée doit privilégier l'utilisation de **dermocorticoïdes** d'activité moyenne à forte sur une période courte (valérate ou dipropionate de bétaméthasone par exemple).

Une étude pilote de treize patients a trouvé que l'application d'un émollient contenant du niacinamide (dérivé de l'acide nicotinique, vitamine hydrosoluble appartenant à la famille des vitamines B) réduit la fréquence des xéroses et maintient la qualité de vie (33).

7. Fissures cutanées

7.1.Introduction

Les fissures cutanées sont relativement fréquentes avec certaines familles de thérapies ciblées. Elles traduisent une sécheresse cutanée importante ; il faut avant tout les rechercher sur les pulpes des doigts et des talons.

7.2.Présentation clinique

Les fissures sont plus ou moins profondes, avec des bords nets. Elles se localisent avant tout sur la pulpe des doigts et/ou en péri-unguéal, sur la face dorsale des articulations interphalangiennes ou en région talonnière (5). Les fissures peuvent donner lieu à une pulpite inflammatoire fissuraire.

Les thérapies ciblées engendrent des altérations progressives de la couche cornée, qui n'assure plus son rôle de barrière protectrice. Les fissures ne deviennent symptomatiques qu'après plusieurs semaines de traitement. Une fois installées, elles peuvent persister tout au long du traitement (5). Contrastant avec l'aspect banal de ces lésions, elles sont douloureuses et peuvent gêner les activités de la vie quotidienne, comme la préhension ou la marche. La douleur n'est pas proportionnelle à la taille (39).

Une surinfection bactérienne est possible mais rare (5).



Figure 24. Fissures cutanées des doigts, d'après blog.epiderm.co



Figure 23. Fissures cutanées au talon, d'après blog.epiderm.co

7.3. Molécules inductrices

Les thérapies ciblées anti-EGFR (ou inhibiteur mixte ErB ou HER) et les inhibiteurs de MEK (Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase) sont les plus responsables : cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib, sélumétinib, tramétinib, cobimetinib.

Des anti-BRAF peuvent être impliqués : dabrafenib, vemurafenib, regorafenib. Plus rarement, elles sont également notées avec certaines chimiothérapies, par exemple lors d'un syndrome main-pied chronique induit par la capécitabine (5).

7.4. Conseils et prise en charge

Dès l'introduction d'un traitement par anti-EGFR ou anti-MEK, les patients doivent appliquer de façon quotidienne une **crème émolliente** sur les téguments (et **kératolytique en cas d'hyperkératose** associée), incluant doigts et talons (5). Des formulations magistrales à base de propylène glycol à 50 %, d'acide salicylique à 10 % ou d'urée de 30 à 50 % ont été proposées, en évitant de les appliquer au fond des crevasses (risque de douleur) (5).

Les fissures doivent impérativement être prises en charge dès leur installation, du fait de leur impact fonctionnel potentiel.

Les bains ou douches trop chauds ou trop prolongés, l'application de produits topiques agressifs ou astringents (antiseptiques, alcool) peuvent favoriser une xérose cutanée, et doivent donc être évités. Les émoullients et nettoyeurs doivent être sans savon, sans parfum et sans extraits de fruits et de plantes. On conseillera au patient des mesures de précaution telles que le port de gants lors des travaux ménagers et le port de chaussettes en coton. Les fissures sont prévenues par le port de chaussures de protection (3).

Les émoullients, appliqués en **milieu occlusif**, permettent d'assouplir la peau. Une galénique plus grasse est adaptée au traitement des fissures (**onguent ou pommade**).

Du cold cream en utilisation pluriquotidienne est préconisé. Dans la fissure, la vaseline officinale ou une **crème cicatrisante** (Cicaplast®, Cicalfate, Cicabio®) est à appliquer le soir sous pansement (31).

Les **pansements hydrocolloïdes**, les produits à base de sulfate de cuivre, sulfate de zinc et sucralfate sont parfois utiles. Il existe aussi des pansements liquides protecteurs (par exemple Urgo repair).

L'utilisation de **dermocorticoïdes** d'activité forte ou très forte (pommade de clobétasol par exemple) peut être préconisée en l'absence de surinfection bactérienne.

Le **cyanoacrylate liquide** est probablement le traitement le plus efficace, notamment sur les douleurs (produits médicaux de sutures comme le Dermabond®, Liquiband® ou Leukosan®) (5). La Super glue® (également du cyanoacrylate) est tout aussi efficace et beaucoup moins onéreuse (5).

Les fissures talonnières peuvent nécessiter une **prise en charge podologique**, dans le but de traiter mécaniquement l'hyperkératose périfissuraire associée.

Les **pulpites** (dermatite aux pulpes de doigts et orteils, il en résulte des fissures) doivent être traitées fréquemment avec l'application **d'émoullients**, en combinaison avec des **corticostéroïdes** d'activité modérée si nécessaire (33).

Il n'y a pas de traitement de référence ; il varie en fonction de chaque équipe médicale. Il faut traiter ou prévenir les facteurs étiologiques, comme les traumatismes ou une hyperkératose associée (5).

8. Modifications unguéales

8.1. Introduction

Toutes les cellules à renouvellement rapide sont particulièrement concernées par la toxicité de la chimiothérapie : follicule pileux (alopécie), cellules sanguines de la moelle osseuse (anémie, thrombocytopénie, neutropénie), épithélium buccal et tube digestif (mucite) mais aussi la matrice de l'ongle (modification et complications unguéales).

8.2. Présentation clinique

Les ongles se retrouvent modifiés au niveau de la couleur, de la pousse ou de l'aspect de la tablette unguéale. Les modifications sont souvent asymptomatique et pose plutôt un problème d'ordre esthétique. Les ongles des doigts sont plus fréquemment touchés que les ongles des orteils ; elles deviennent visibles qu'après de nombreuses semaines de traitement. L'incidence augmente au fil des cycles de traitement.

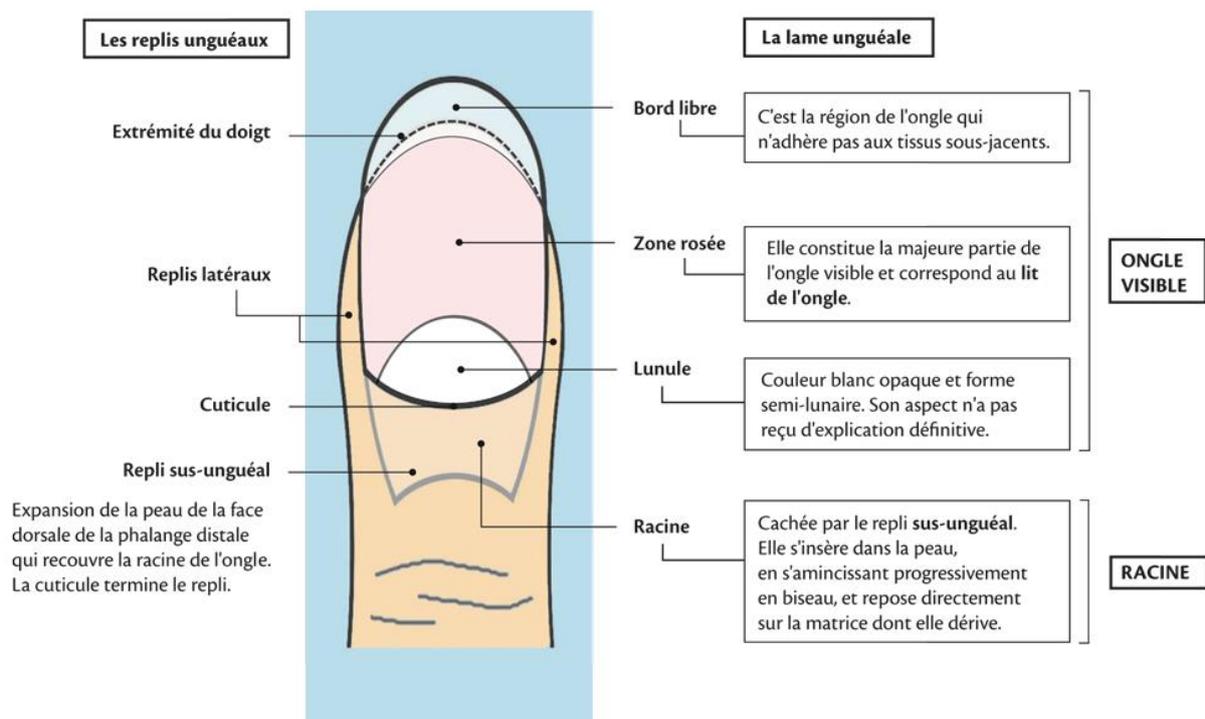


Figure 25. Schéma de l'ongle, d'après le blog Elsevier-Masson

8.2.1. Pousse de la tablette unguéale

Un ongle du pouce repousse complètement en cinq à six mois (0,1 mm/jour) alors qu'il faut douze à dix-huit mois pour un gros orteil (0,03 mm/jour) (5).

Une pousse plus lente de la tablette unguéale est classiquement constatée lors de ces traitements (5). Des lignes de Beau apparaissent : ce sont des stries transversales, qui se forment pendant chaque cycle de chimiothérapie, avec l'arrêt brutal et transitoire de la multiplication cellulaire des kératinocytes de la matrice. Ce mécanisme peut entraîner à l'extrême un détachement proximal de la tablette unguéale (onychomadèse) (5).

8.2.2. Aspect de la tablette unguéale

Plusieurs termes désignent différents aspects que les ongles peuvent prendre :

- Koïlonychie : ongles plus fragiles, plus fins et plus mous
- Onychorrhexie : ongles striés
- Onycholyse : ongles qui se décollent du bord distal
- Onychoschizie : la tablette unguéale se dédouble au niveau distal
- Trachyonychie : tablette unguéale rugueuse, en papier de verre
- Lignes de Beau : dépressions transversales de la tablette unguéale par atteinte matricielle aiguë lors de chaque cure (15)
- Epaissement de l'ongle
- Ongles « piquetés »



Figure 26. Ligne de Beau, d'après news-medical.net

8.2.3. Dyschromies

C'est un changement de la coloration des ongles, correspondant à une pigmentation anormale.

Il existe plusieurs types de dyschromies :

- **Mélanonychie** : hyperpigmentation sous la tablette unguéale.

C'est un phénomène très classique, concernant plusieurs ongles en général, qui correspond à la stimulation de la mélanogénèse par la chimiothérapie. Ainsi, des lésions pigmentées cutanées et/ou muqueuses peuvent apparaître également. Elle peut être longitudinale (*Melanonychia striata*), transversale ou totale, c'est-à-dire atteignant toute la tablette (5).

Ces modifications pigmentaires peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de la chimiothérapie (5). Il est à noter que le diagnostic de mélanome de l'ongle doit être systématiquement évoqué devant toute mélanonychie (5). Ici, le contexte ainsi que l'atteinte multifocale sont des éléments qui doivent rassurer soignés et soignants (5).

- **Leuchonychie** : aspect blanc ou opaque de la tablette unguéale.

Elles sont transversales et peuvent être vraies ou bien apparentes (disparaissant à la pression).

Les leuchonychies et mélanonychies peuvent être associées.

- **Hémorragies filiformes sous-unguéales** : elles sont le plus souvent discrètes et asymptomatiques.

Elles sont dues à certaines thérapies ciblées à activité antiangiogénique (contre le récepteur VEGF) telles que sorafénib, sunitinib, régorafenib, axitinib ou pazopanib.



Figure 27. Hémorragies filiformes sur un doigt, d'après Dr REYNIER-RIZZI

8.3.Molécules inductrices

De très nombreuses molécules de chimiothérapie peuvent induire des modifications unguéales (liste non exhaustive) : taxanes (docétaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel), doxorubicine, vincristine, busulfan, bléomycine, cisplatine, cyclophosphamide, dactinomycine, étoposide, hydroxyurée, méthotrexate, permetrexed, fluorouracile, capécitabine, idarubicine, melphalan, topotécan, mitoxanthrone...

Les taxanes sont toutefois les molécules avec lesquelles les anomalies unguéales sont les plus fréquentes, pouvant concerner de 40 à 80 % des patients (plus souvent avec le docétaxel qu'avec le paclitaxel) (5).

Certaines thérapies ciblées peuvent également être responsables, mais en général de façon plus discrète : inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimus), inhibiteurs MEK (tramétinib, sélumétinib) et les anti-EGFR (cétiximab, afatinib, erlotinib, géfitinib, panitumumab).

Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane, fulvestrant) peuvent également induire des modifications unguéales (5).

8.4.Conseils et prise en charge

Ces modifications unguéales sont souvent considérées et traitées, à tort, comme des onychomycoses. Il faut avertir les patients que ces modifications unguéales peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement, mais elles régressent ensuite.

Des conseils généraux doivent être prodigués aux patients, avant l'introduction de la chimiothérapie ou des thérapies ciblées concernées :

- Se couper les ongles régulièrement, pas trop courts, droit ;
- Diminuer les traumatismes unguéaux répétés et ne pas utiliser les ongles comme des « outils » ;
- Limiter les immersions prolongées dans l'eau ;
- Protéger les mains avec des gants en coton (ou en plastique lors des contacts avec l'eau) ;

- L'utilisation de vernis peut être utile, notamment pour limiter la perte en eau de la tablette unguéale ;
- Eviter les durcisseurs d'ongles, les dissolvants, les manucures, les faux ongles, les irritants ;
- Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles avec un émollient, en évitant tout traumatisme ;
- Porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton ;
- Avoir une hygiène adaptée ;
- Savoir reconnaître les signes précurseurs des complications de type onycholyse ou paronychies/granulomes pyogéniques (5).

9. Complications unguéales

9.1.Introduction

Comme vu précédemment, plusieurs chimiothérapies sont liées à une toxicité des ongles, mais aucune ne l'est plus que les taxanes. Quand les médicaments affectent le développement de l'ongle, ils peuvent le faire de plusieurs manières (30).

Ils peuvent endommager le lit de l'ongle, causant une onycholyse ou une hémorragie sous unguéale (30). Un dommage de type inflammatoire au niveau du repli proximal de l'ongle est considéré comme une paronychie (ou périonyxis).

Ces complications unguéales ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients et nécessite une prise en charge spécifique.

Schématiquement, on peut considérer que la chimiothérapie favorise les complications au niveau de l'ongle et de la tablette unguéale (onycholyse) et les thérapies ciblées au niveau du tissu périunguéal (paronychie, granulomes pyogéniques) (3).

9.2.Présentation clinique

9.2.1. Paronychie

La paronychie est une réaction inflammatoire douloureuse des plis de l'ongle (33). La paronychie, ou inflammation périunguéale, est observée jusqu'à 15 % des patients sous anti-

EGFR et se produit après un à deux mois de thérapie (30), ou peut avoir un retard et arriver six mois après le début de la thérapie (3).

Initialement, la paronychie se présente comme un érythème et œdème sur le pli latéral de l'ongle, qui progresse vers une lésion pyogénique, comme avec la capécitabine, ou un abcès avec les taxanes (30).

L'érythème est douloureux et les plis de l'ongle sont sensibles. Les granulomes pyogéniques correspondent à des bourgeons vasculaires, charnus, se développant sur les bords latéraux des ongles (5). Ces tumeurs induites sont bénignes. Le granulome pyogénique (ou botriomycome) peut se développer et saigner avec un traumatisme minime et ressembler à une onychocryptose (ongle incarné) chez les patients n'ayant pas d'antécédents (3). Un écoulement est possible.

Tous ou plusieurs doigts peuvent être atteints avec une prédilection pour les grands orteils et les pouces (3). La croissance de l'ongle est souvent ralentie et les ongles peuvent devenir cassants (33).

L'infection n'est pas le premier événement dans le développement d'une paronychie mais l'identification des microorganismes des lésions est courante (3). Les organismes Gram positifs sont les plus identifiés avec dans 72 % des cas *Staphylococcus aureus*, des corynebactéries, des streptocoques ou des entérocoques (3). Les organismes Gram négatifs apparaissent jusqu'à 23 % dans les cas de paronychies infectées (5).

Le mécanisme d'action à l'origine de ces lésions est l'incarnation progressive de la tablette unguéale dans les rebords latéraux du tissu péri-unguéal, favorisée par la désorganisation de la couche cornée qui est la conséquence de l'inhibition du récepteur à l'EGF par ces molécules (5). En effet, le récepteur à l'EGF est physiologiquement exprimé par les kératinocytes basaux et supra basaux (5).

L'inhibition thérapeutique de ce récepteur avec les anti-EGFR dysrégule le rôle de barrière protecteur de la couche cornée et favorise la pénétration de la tablette dans le tissu péri-unguéal (5).

Les paronychies peuvent fluctuer pendant le traitement avec les anti-EGFR et généralement se résoudent à l'arrêt, bien qu'elles peuvent durer jusqu'à plusieurs mois avant une résolution complète (3).



Figure 28. Paronychie du gros orteil, d'après Edith Duhard, La presse Medicale

9.2.2. Onycholyse

Cela concerne en général plusieurs ongles et prédomine le plus souvent au niveau des mains (5). L'oncholyse, ou la séparation douloureuse de la tablette de l'ongle depuis le lit de l'ongle sous-jacent, est un résultat direct de la toxicité de l'épithélium du lit de l'ongle par la chimiothérapie (30).

Le décollement se produit au bord distal (ou libre) de l'ongle et donne souvent une coloration blanche à la partie décollée. Ce décollement peut être plus ou moins étendu par rapport au lit de l'ongle sous-jacent et entraîner la chute de l'ongle (5).

La forme caractéristique est celle décrite avec les taxanes et dans ce cadre, l'oncholyse peut être associée à des hématomes sous-unguéaux, souvent surinfectés avec abcès (5). Un écoulement séreux ou purulent peut être présent (5). On peut aussi voir une perte unguéale (15). La douleur induite peut être majeure et l'impact fonctionnel au premier plan, nécessite l'arrêt du traitement et une prise en charge rapide (5).



Figure 29. Onycholyse, d'après Robert Baran, Revue francophone des laboratoires

9.3.Molécules inductrices

9.3.1. Paronychie

Tous les patients recevant un traitement avec un anti-EGFR ont un risque de développer une modification de l'ongle (3). Les paronychies et granulomes pyogéniques s'observent surtout avec les thérapies ciblées : inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimu), inhibiteurs MEK (tramétinib, sélumétinib, cobimetinib) et des anti-EGFR surtout (cétixumab, afatinib, erlotinib, géfitinib, panitumumab).

Les patients traités par panitumumab ont la plus grande incidence (26,5 %) à tous les grades de paronychie en comparaison aux autres anti-EGFR (3).

Des paronychies ont été décrites avec le méthotrexate, cyclophosphamide et 5-fluorouracile (15).

Les chimiothérapies de type taxanes, fluorouracile, doxorubicine, méthotrexate ou capécitabine peuvent aussi, de façon beaucoup moins systématique, favoriser parfois le développement de ces lésions (5).

9.3.2. Onycholyse

Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans l'onycholyse sont surtout observés avec les taxanes (paclitaxel, docétaxel et nab-paclitaxel) (5), suivis de la capécitabine, la doxorubicine et le 5-fluorouracile (30) mais aussi la bléomycine, l'étoposide et le méthotrexate (5).

Certaines familles de thérapies ciblées peuvent également favoriser une onycholyse, mais celle-ci reste le plus souvent discrète (5). Il s'agit principalement des inhibiteurs mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimu), inhibiteurs MEK (tramétinib, sélumétinib, cobimetinib) et des anti-EGFR (cétixumab, afatinib, erlotinib, géfitinib, panitumumab) (5).

9.4. Conseils et prise en charge

Les conseils cités pour les modifications unguéales doivent être suivis par le patient. Une évaluation globale et une prise en charge de la douleur doivent être réalisées, que ce soit pour les paronychies ou les onycholyses.

9.4.1. Paronychie

Une infection secondaire à *Staphylococcus aureus* peut se produire et peut être traitée avec une **céphalosporine par voie orale** en attendant les résultats de la culture et de la sensibilité (30).

Les stratégies de gestion sont destinées à minimiser les traumatismes périunguéaux, prévenir les surinfections et éliminer les tissus de granulation excessifs (3) (tissu conjonctif nouvellement formé dans le cadre de la cicatrisation et fortement irrigué par des capillaires). Il faut éviter de porter des chaussures trop serrées, préférer les **ongles courts**, éviter l'exposition aux corrosifs, aux produits chimiques irritants, et diminuer les lavages de mains.

En prévention, il est aussi recommandé de ne pas toucher les cuticules, limiter les soins de manucure, bien hydrater avec une **crème ou un baume la base des ongles** matin et soir (Lipikar® baume), mettre un **vernis protecteur au silicium** et en cas d'érosion, utiliser un **cicatrisant** (Cicaplast®, Cicalfate®, Cicabio®) (32).

Les traitements peuvent inclure des **émollients**, des **topiques antibiotiques**, des bains de **vinaigre**, des **dermocorticoïdes très puissants** (parfois en intralésionnel pour diminuer l'inflammation et la douleur) (5) et la **cautérisation au nitrate d'argent** (3). Le clobétasol peut être appliqué une seule fois par jour jusqu'à guérison et sous pansement occlusif dans les formes modérées à sévères (en l'absence de surinfection) (31).

Un traitement **antiseptique et/ou antibiotique** peut être indiqué en cas de signes de surinfection, toujours guidé par l'analyse bactériologique (*Staphylococcus aureus* le plus souvent) (5). Des bains de pied ou doigt avec de la **Bétadine® Scrub** peuvent être conseillés, de la **Bétadine® dermique** en solution peut être appliquée à l'aide d'une compresse (31).

La **biotine** (vitamine B8) est efficace pour traiter les ongles cassants et est bénéfique pour cette population de patients (3).

La **doxycycline par voie orale à 100 mg deux fois par jour** a aussi montré un bénéfice, possiblement dû aux propriétés anti-inflammatoires (3).

Des mesures **podologiques** peuvent être utiles pour « lever » l'incarnation de la tablette unguéale (orthonyxie, ou orthèse, avec lamelles à plots ou en résine) (5).

Une prise en charge chirurgicale avec **avulsion de la plaque de l'ongle** pour une paronychie non sensible peut être nécessaire (3), notamment en cas d'évolution vers un granulome pyogénique (5). Elle consiste en un découpage latéral de l'ongle jusqu'à la matrice, et une destruction du bourgeon charnu (par exemple par application de phénol saturé, d'azote liquide ou de nitrate d'argent) (5). Elle est réalisée sous anesthésie locale.

9.4.2. Onycholyse

La prévention et le traitement comprennent la coupe des **ongles courts**, l'application de **topiques antimicrobiens** et minimisation de l'exposition aux produits chimiques irritants (4,5).

En cas d'écoulement purulent associé, un traitement **antiseptique et/ou antibiotique** peut être prescrit, idéalement guidé par un prélèvement bactériologique local (5).

En cas d'abcès ou d'hématomes sous-unguéaux, un découpage adapté de la tablette doit être réalisé avec **évacuation et/ou drainage** et antiseptie locale (5).

Le port de **gants et de chaussons réfrigérés**, quinze minutes avant, pendant et après la perfusion de docétaxel a montré une réduction de la toxicité unguéale (30), ceci a été démontré notamment avec les taxanes (5).

Les formes légères ou modérées (par exemple avec les thérapies ciblées), ne nécessitent pas de traitement particulier, si ce n'est un découpage prudent et régulier de la tablette unguéale (5). L'intérêt de l'application systématique de vernis spécifiques avec protection UV, contenant ou non du silicium, avec les taxanes n'est pas encore démontré, ce d'autant que l'origine photo-induite de ces onycholyses n'est pas établie (5).

L'adaptation posologique de la chimiothérapie se discutera en étroite collaboration avec l'oncologue, en prenant en compte à la fois l'importance de l'atteinte, son retentissement fonctionnel, la qualité de vie du patient, mais également le pronostic global sous-jacent (5).

Que ce soit pour les paronychies ou les onycholyses, des séquelles de l'ongle sont possibles après le traitement (pousse incorrecte, persistance de l'incarnation...)

10. Modifications des cheveux et alopecie

10.1. Introduction

L'alopecie est la perte des cheveux et/ou des poils. Elle est le plus fréquent des effets secondaires cutanéomuqueux des traitements cytotoxiques (15).

L'alopecie chimio-induite a été documentée comme un aspect traumatisant des chimiothérapies depuis plus de 50 ans depuis l'introduction des thérapies anticancéreuses, et les moyens de prévention ou de traitement qui ont été établis sont peu efficaces (3). Elle est considérée comme un fardeau du fait de son impact psychologique, et est associée à la souffrance et à la maladie. L'alopecie est avant tout liée à l'utilisation des chimiothérapies, et dans une moindre mesure des thérapies ciblées (5).

Nous avons en moyenne 100 000 cheveux et la chute physiologique est de 60 à 100 cheveux par jour (5). Le cycle du cheveu comprend trois phases :

- La phase anagène : cheveux en pousse, dure de deux à six ans, 85 % des cheveux
- La phase catagène : phase transitoire, 1 % des cheveux
- La phase télogène : phase de chute, dure trois mois, 15 % des cheveux environ (5).

10.2. Présentation clinique

10.2.1. Chimiothérapies

La chute de cheveux débute assez rapidement, parfois dans les premiers jours suivant le cycle (5). C'est un phénomène assez brutal puisque tous les cheveux en phase de pousse (90 %) sont concernés en même temps par ce mécanisme dit d'**effluvium anagène dystrophique** (5) (cheveux anagènes). L'effluvium anagène apparait typiquement dans les deux semaines qui suivent l'introduction du traitement cytotoxique et aboutit à une alopecie diffuse dans les deux mois (15). C'est une des formes majeures, et la forme la plus connue, de l'alopecie chimiothérapie-induite (3).

Les sourcils, cils, barbe, poils axillaires et pubiens ont un faible pourcentage de poils en phase anagène mais peuvent aussi être affectés par la chimiothérapie, surtout à fortes doses (3). L'intensité de la perte est variable et secondaire.

Le degré d'alopecie varie selon l'agent de chimiothérapie et dépend de la dose administrée, de la durée du traitement, de la fréquence du traitement et du mode d'administration. Par exemple, une administration intermittente intraveineuse à haute dose d'agent de chimiothérapie est souvent associée à une forte incidence d'alopecie totale par rapport à de faibles doses hebdomadaires soit par voie intraveineuse ou par administration orale (3). L'alopecie est plus sévère au cours des polychimiothérapies.

De plus, il peut même être difficile de prédire avec précision le taux de chute de cheveux pour chaque patient individuel avec le même type de chimiothérapie (3).

Tandis que la chimiothérapie attaque les cellules tumorales à division rapide, cela a aussi des effets sur les cellules de la matrice du bulbe se divisant rapidement des follicules pileux durant la phase anagène, la phase active de la croissance des cheveux (3).

Il en résultera une tige pileuse amincie et fragile qui pourra se casser pour des traumatismes minimes. Le cheveu perd de son ancrage dans le folliculum et tombe « par poignées » au moindre traumatisme ou tirage (5).

Une chute plus tardive et beaucoup plus modérée peut également survenir avec certaines molécules (méthotrexate, 5-fluorouracile), par un mécanisme cette fois-ci d'effluvium télogène (5).

L'effluvium anagène peut s'associer à un **effluvium télogène**, c'est-à-dire à un passage prématuré du follicule pileux dans une phase de repos, avec perte, là aussi prématurée, d'un cheveu structurellement normal (15). La repousse sera alors beaucoup plus longue.

La phase télogène est la phase de repos des follicules du cheveux où la perte de cheveux réversible a lieu (effluvium télogène) (3).

Ce processus se déroule de la même manière chez les patients avec ou sans chimiothérapie. On observe une augmentation de la perte diffuse tout au long du cuir chevelu, trois à quatre mois après l'exposition au médicament, cependant il est rare que cela affecte plus de 50 % du cuir chevelu (3).

L'ouvrage de Didier Bessis, *Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique*, 2009, cite que l'effluvium télogène n'est pas

directement lié à l'effet cytotoxique des produits utilisés, mais est plutôt en relation avec certains états pathologiques qui peuvent accompagner la néoplasie, tels que la malnutrition, les interventions chirurgicales lourdes, l'hyperthermie notamment infectieuse, le stress psychologique ou la toxicité d'autres médicaments.

Durant la chimiothérapie, l'effluvium télogène se caractérise davantage par un amincissement ou une diminution de la densité des cheveux que par la calvitie (3). En effet, l'alopecie n'est pas forcément totale, et des cheveux qui correspondent majoritairement à des cheveux télogènes peuvent persister (5). Le cuir chevelu n'est pas en inflammation et paraît sain.

Tout comme l'effluvium anagène, la résolution de l'alopecie chimio-induite se produit une fois le médicament arrêté, typiquement après un délai de trois à six mois (3), sur un rythme de un centimètre par mois (5). Une nouvelle croissance des cheveux se produit typiquement après l'élimination de l'effet biologique du traitement mais peut avoir une texture et une couleur différente (3), l'aspect sera différent de celui avant la chimiothérapie.

Ils peuvent apparaître plus frisés, ou plus lisses, plus blancs ou poivre et sel (anomalie de transfert de la mélanogénèse) et le retour à la « normale » peut être très long. Parfois, la couleur des cheveux en repousse est différente de la couleur initiale, avec notamment l'apparition de cheveux plus clairs, voire d'une alternance de zones claires et de zones foncées comme avec le méthotrexate (signe du drapeau) (15).

Il faut noter cependant que dans certains cas, cette repousse ne se fait pas ou de façon insuffisante (5). C'est ce qui définit les alopecies permanentes post-chimiothérapie, qui ne peuvent être évoquées, en l'absence de repousse, qu'au moins six mois après le dernier traitement (souvent décrites chez les taxanes, ou busulfan et thiotépa chez l'enfant) (5).

10.2.2. Thérapies ciblées

L'alopecie n'est pas la même que celle décrite avec les chimiothérapies, elle n'est pas totale. Il peut cependant s'installer une alopecie modérée, d'apparition progressive au fil des mois, certains de ces traitements étant prescrits de façon chronique pendant de longs mois ou années (5). La repousse peut également survenir alors que le traitement est poursuivi, notamment avec les inhibiteurs RAF (5).

Avec les anti-EGFR et les anti-MEK, l'alopecie est souvent bifrontale avec un élargissement des golfes temporaux (5). Les cheveux peuvent devenir frisés, secs et cassants, et plus fins.

Les anti-EGFR peuvent induire des trichomégalies (cils anormalement longs), des sourcils et cils bouclés, une hypertrichose (pilosité excessive, duvet inesthétique au niveau des sourcils et du visage), un hirsutisme du visage et des lèvres de la femme et des cheveux bouclés, fins et plus cassants après un traitement prolongé (3). De longs cils bouclés peuvent causer un handicap visuel et si la croissance se fait sur le bord inférieur de la paupière (trichiasis, c'est-à-dire, déviation des cils vers le globe oculaire créant une irritation de la conjonctive bulbaire et de la cornée), il peut en résulter une abrasion cornéenne ou une lésion cicatricielle (3). Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les hommes peuvent possiblement observer une pousse plus lente de la barbe.

Bien que ces modifications capillaires soient moins fréquentes que les autres effets indésirables cutanés des anti-EGFR, se produisant seulement chez 5 à 6 % des patients, elles peuvent être associées avec un inconfort psychosocial significatif (3).

Avec les inhibiteurs RAF (sorafénib et surtout vémurafénib, dabrafénib), l'alopecie est inconstante, mais la texture des cheveux est toujours modifiée, avec des cheveux bouclés et frisés (5).

Avec les anti-angiogéniques à activité inhibitrice sur c-Kit (sunitinib, pazopanib), la chevelure et les poils du corps peuvent classiquement devenir dépigmentés, ceci chez plus de 50 % des patients traités (5). L'alternance de zones pigmentées et dépigmentées est très caractéristique lorsque le traitement est pris de façon séquentielle (sunitinib) (5). A l'arrêt du traitement, cet effet est réversible.



Figure 30. Evolution d'une trichomégalie sous anti-EGFR, d'après Oncolie

10.2.3. Immunothérapie

L'interferon peut induire une alopécie plus ou moins marquée, modifiant l'aspect des cheveux (défrisement, blanchiment) mais qui peut régresser à la poursuite du traitement (5). On peut voir apparaître une trichomégalie et une pelade avec une immunothérapie.

L'ipilimumab peut quelques fois induire une alopécie, une pelade ou une dépigmentation des phanères, plusieurs mois après le traitement.

10.2.4. Hormonothérapie

Une véritable alopécie est rare mais il ne faut pas négliger la survenue progressive d'un éclaircissement de la chevelure avec les traitements anti-hormonaux utilisés dans le cancer du sein (notamment avec le tamoxifène), et qui peuvent être poursuivis pendant cinq années La survenue d'une hypertrichose est possible.

10.3. Molécules inductrices

10.3.1. Chimiothérapies

Toutes les chimiothérapies ne sont pas alopeciantes et l'incidence varie entre chaque molécule (5).

La chimiothérapie induisant une alopecie a une toxicité prédominante parmi les patients cancéreux et est associée à de multiples agents de chimiothérapie.

Tableau 23. Agents cytotoxiques alopeciants ; adapté de Ralph Trueb MD. Chemotherapy-induced alopecia. Semin Cutan Med Surg. 2009 (3,8)

Agents cytostatiques entraînant la chute des cheveux (chez plus de 60 % des patients)	Agents cytotoxiques entraînant parfois la chute des cheveux	Agents cytotoxiques entraînant rarement la chute des cheveux
Adriamycine Daunorubicine Etoposide Irinotecan Docetaxel Paclitaxel Ifosfamide Vindesine Topotecan Cyclophosphamide (IV) Doxorubicine Epirubicine	Amsacrine Cytarabine Bleomycine Busulfan 5-fluorouracile Vincristine Vinblastine Lomustine Thiotepa Gemcitabine Vinorelbine Cyclophosphamide (PO) Eribuline Ixabepilone Melphalan Permetrexed Méthotrexate Hydroxyurée	Methotrexate Carmustine Mitoxantrone Mitomycine C Carboplatine Cisplatine Procarbazine 6-mercaptopurine Streptozotocine Fludarabine Raltitrexate Capecitabine

Les agents de chimiothérapie n'ont pas la même incidence et sévérité concernant l'alopecie. Une alopecie chimio-induite est observée dans plus de 80 % des cas avec les taxanes (paclitaxel), de 60 à 100 % des cas avec les inhibiteurs de topoisomérase (doxorubicine), plus de 60 % des cas avec les alkylants (cyclophosphamide) et de 10 à 50 % des cas avec les antimétabolites (3). Les agents de chimiothérapie communément associés à un effluvium anagène sont le cyclophosphamide, etoposide, topotecan et paclitaxel (3).

L'effluvium télogène est fréquemment associé avec le méthotrexate, 5-fluorouracile et les rétinoïdes (3).

Les chimiothérapies sont souvent utilisées en association, ce qui augmente le risque d'alopécie induite par le traitement (5). Une alopecie définitive a été signalée avec certains agents, tels que le cyclophosphamide et le busulfan, notamment quand ils sont utilisés avant transplantation médullaire (15).

10.3.2. Thérapies ciblées

Tableau 24. Thérapies ciblées alopeciantes (8)

Anti-EGFR (ou inhibiteurs mixtes ErB) ou de MEK	A activité anti-angiogénique	A activité anti-angiogénique et/ou anti-RAF
Cétuximab Erlotinib Géfitinib Panitumumab Pertuzumab Afatinib Lapatinib Sélumétinib Tramétinib	Sunitinib Pazopanib	Sorafénib Dabrafénib Vémurafénib Régorafénib

Les anti-BRAF (vémurafenib, dabrafénib), sorafénib, vismodegib peuvent conduire à une alopecie rarement totale, réversible et transitoire (39). Les principales thérapies ciblées modifiant la couleur des cheveux sont le sunitinib et pazopanib.

L'hypertrichose est développée par les anti-EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, cetuximab, panitumumab (39). Elle est modérée mais peut impacter sur la qualité de vie (31).

10.3.3. Immunothérapie

Les immunothérapies suivantes peuvent aussi avoir comme effet indésirable l'alopécie :

- Interférons α et β
- Anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) (5)

10.3.4. Hormonothérapie

Celles susceptibles de favoriser une alopecie sont :

- Les antiestrogènes : tamoxifène
- Les anti-récepteurs aux œstrogènes : fulvestrant
- Les anti-aromatases : anastrozole, exemestane, létrozole (5)

10.4. Conseils et prise en charge

Il est important de prévenir les patients du risque faible mais réel d'alopecie permanente sous taxanes. Il faut les informer et les conseiller au mieux avant le début de leur traitement.

Il est le plus souvent recommandé de couper les **cheveux plus courts** avant la chimiothérapie, pour « amortir » l'aspect très traumatisant de la chute (5). Les cheveux peuvent également être rasés, permettant une meilleure adaptation d'une éventuelle perruque (5). Le port de **perruques, foulard de tête, chapeau, turban**, peut camoufler l'alopecie, en préférant des matières en coton plutôt que du polyester ou nylon qui peuvent glisser sur le cuir chevelu du patient. Les oncologues peuvent fournir des prescriptions de perruques, qui sont souvent remboursées par les organismes complémentaires (3).

L'alopecie chimio-induite est difficile à prévenir puisqu'il faudrait en principe éviter le contact des agents cytotoxiques avec les follicules du cuir chevelu, ce qui peut se réaliser par une compression par bandage en bordure du crâne ou l'utilisation de **casques réfrigérants** (15).

La mesure préventive la plus connue pour l'alopecie chimio-induite est le refroidissement du cuir chevelu via un casque de refroidissement ou avec un air/liquide froid continu (3). Durant la perfusion de chimiothérapie, le froid appliqué sur le cuir chevelu va diminuer le flux sanguin vers celui-ci et donc diminuer la diffusion du médicament à cet endroit.

Cependant, cette intervention est déconseillée chez les patients avec une hémopathie maligne depuis que deux cas reportés démontrent que les patients avec une *mycosis* fongoïde (lymphome cutané à lymphocytes T) et une leucémie myéloblastique aigüe développent des

métastases du cuir chevelu après l'utilisation du casque réfrigérant durant la chimiothérapie (3).

Mais la recommandation du casque réfrigérant n'est pas universelle et son intérêt reste encore un débat. Les études publiées présentant une méthodologie rigoureuse sont rares et la plupart d'entre elles mettent en évidence un effet positif protecteur qui dépend toutefois de plusieurs facteurs, dont la dose ou le type de schéma chimiothérapeutique (5)(15).

Elle est par exemple efficace avec les anthracyclines ou les taxanes mais beaucoup moins efficace en cas d'association de ces deux produits (15). Son action dépend également de la technique de refroidissement utilisée (température, durée d'application du casque) (15).

De plus, la mise hors d'atteinte par les agents cytotoxiques du cuir chevelu peut être dangereuse puisque le traitement ne pourra agir sur d'éventuelles cellules néoplasiques présentes dans cette région, ce qui peut favoriser l'apparition de métastases cutanées du scalp, particulièrement fréquentes dans certaines formes de néoplasie (cancer du sein, du rein, du foie, hémopathies malignes) (15).

Le casque réfrigérant est donc contre-indiqué en cas de tumeurs à haut risque de métastases du cuir chevelu. Son utilisation systématique reste donc aujourd'hui pays- voire centre-dépendant (5).

Un topique à base de minoxidil à 2 % est le meilleur traitement pour accélérer la repousse des cheveux après la chimiothérapie. Dans un essai randomisé en double aveugle, les patients qui ont appliqué 1 mL de solution de minoxidil à 2 % deux fois par jour, sur leur cuir chevelu pendant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à quatre mois après la chimiothérapie ont une repousse des cheveux en moyenne 50,2 jours plus tôt que les patients du groupe placebo (3). Ce produit n'est pas remboursé par les organismes sociaux.

Concernant les effets indésirables dus aux anti-EGFR, une **coupe régulière des cils** ou une électrolyse peuvent s'avérer nécessaires. **L'épilation** à la cire, le **laser** ou le **blanchiment des poils** non désirés du visage donnent de bons résultats d'un point de vue esthétique (3).

Les patients doivent éviter tout facteur agressif pour leurs cheveux durant la phase de repousse, telles que les colorations ou les permanentes.

Les patients doivent pouvoir bénéficier d'un accompagnement personnalisé. Le retentissement psychologique est à évaluer. Un accompagnement par une socio-esthéticienne

est possible, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, pour apprendre à utiliser les bons produits cosmétiques afin de camoufler la perte des sourcils par exemple.

Une alopecie chronique même modérée, est souvent plus difficile à accepter et aura un impact plus important qu'une alopecie complète mais rapidement réversible.

En cas de non-repousse après six à douze mois, un bilan complémentaire spécialisé apparait indispensable avant d'évoquer le diagnostic d'alopecie permanente : biologique (thyroïde, fer, vitamine D, zinc), trichogramme (recherche notamment d'une alopecie androgéno-dépendante associée) (5).

11. Mucites et toxicités endobuccales

11.1. Introduction

L'apparition d'une mucite, notamment de la muqueuse orale, est un effet secondaire fréquent et souvent limitant de l'utilisation des cytostatiques (15). Elle représente une source d'inconfort majeur ainsi qu'une porte d'entrée infectieuse importante chez ces malades fragilisés par leur maladie et l'effet immunosuppresseur du traitement (15).

Tout comme les cellules hématopoïétiques ou du follicule pileux, l'épithélium endobuccal est particulièrement sensible à l'effet cytotoxique des chimiothérapies du fait de son turn-over très rapide (entre sept et quatorze jours) (5). La mucite repose cependant sur des mécanismes biologiques plus complexes et résulte d'une cascade d'événements biologiques, en cinq phases, qui concerne tous les compartiments cellulaires et tissulaires de la muqueuse (5).

La mucite correspond aux phénomènes inflammatoires induits par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, et plus rarement par les thérapies ciblées, se développant sur l'ensemble de la muqueuse du tractus digestif, de la bouche à l'anus (5). L'association radiothérapie-chimiothérapie en majeure significativement l'incidence et l'intensité (notamment dans les cancers ORL) (5). Elle peut aller du simple érythème à la nécrose complète de la muqueuse (5). La mucite est une complication très fréquente.

La qualité de vie peut être altérée, l'alimentation et l'élocution peuvent être diminuées à cause de la douleur.

11.2. Présentation clinique

Une mucite est une inflammation de la muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères (40). Elle est due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent, à l'origine d'ulcérations (40). Le terme de stomatite est plus adapté pour parler de mucites orales.

Certains facteurs favorisent la mucite, comme l'âge (plus fréquente chez l'enfant, moins de 20 ans), les modalités d'administration de la chimiothérapie (dose utilisée, nombre de cycles, bolus versus perfusion continue), le type de tumeur (hémopathie maligne ou cancers ORL), le statut nutritionnel, l'état bucco-dentaire (mauvaise hygiène), le polymorphisme génétique, cytotoxicité de la molécule (5), une radiothérapie antérieure ou concomitante, une insuffisance d'élimination des cytotoxiques pour des raisons rénales et/ou hépatiques avec augmentation des concentrations sériques (15), la tabagisme, l'alcoolisme et le diabète (40).

Enfin, il est possible que la neutropénie elle-même joue un rôle par des mécanismes pour l'instant inconnus, ou par analogie aux lésions buccales aphtoïdes observées au cours de la neutropénie cyclique idiopathique (15).

D'autres effets indésirables au niveau buccal peuvent apparaître tels qu'une xérostomie, une bouche hémorragique, des candidoses, des aphtes, un herpès, une bouche malodorante ou une perlèche.



Figure 31. Mucite (stomatite), d'après blog.epiderm.co

11.2.1. Chimiothérapies

Dans une étude publiée en 2012 (étude prospective japonaise réalisée entre janvier 2007 et décembre 2008 sur 227 patients atteints de cancers solides ou de lymphomes traités par chimiothérapie conventionnelle +/- radiothérapie), la fréquence des mucites chimio-induites a été estimée à 64 % tous cancers et protocoles confondus avec une plus grande incidence observée dans le cancer du sein (76,5 %) (40).

La mucite chimio-induite apparaît rapidement après le ou les premiers cycles (5), en général dans les trois à cinq jours suivant l'administration d'un traitement (40).

Le mécanisme physiopathologique est représenté avant tout par un effet cytotoxique direct du traitement sur les cellules épithéliales muqueuses, particulièrement exposées en raison de leur forte activité mitotique (15).

La physiopathologie des mucites chimio/radio-induites selon l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) est la suivante : (41)

- **Phase 1 : initialisation**

On observe une altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse. Des radicaux libres vont être générés (*Reactive Oxygen Species* ou ROS) pour jouer un rôle médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

- **Phase 2 : réponse primaire**

Cette phase va engendrer une production de cytokines pro-inflammatoires qui va stimuler plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

- **Phase 3 : amplification du signal**

Les cellules sont endommagées et on retrouve un feedback positif

- **Phase 4 : ulcération**

Les lésions sont douloureuses et sujettes à la colonisation bactérienne : on voit apparaître de nouveaux dommages tissulaires et la production et libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

- **Phase 5 : cicatrisation**

La mucite se traduit cliniquement par des ulcérations inflammatoires initialement circonscrites qui peuvent devenir diffuses et profondes, parfois associées à des pseudomembranes (5). Des œdèmes inflammatoires, des érythèmes, précèdent les ulcérations. Ces ulcérations sont irrégulières, de grande taille et peuvent se surinfecter. Les mucites peuvent occasionner des douleurs et des brûlures. Les lésions se localisent préférentiellement sur la muqueuse non kératinisée, c'est-à-dire les faces ventrales et latérales de la langue, le plancher buccal, le palais mou ou la muqueuse jugale (5).

Des complications peuvent survenir : saignements et hémorragies (en cas de thrombopénie associée), surinfection bactérienne (bacille Gram négatif), virale (HSV) ou mycosique (*Candida albicans*), notamment en cas d'immunosuppression iatrogène associée (5). En effet, l'immunosuppression induite par les cytostatiques peut intervenir par le biais d'hémorragies et d'infections. Cet effet est plus tardif et apparaît entre le dixième et quinzième jour après le début du traitement, alors que l'effet toxique direct du traitement apparaît dans les jours qui suivent la chimiothérapie (15).

La muqueuse kératinisée (face dorsale de la langue, palais dur, gencives) peut être touchée en cas d'association de chimiothérapie-radiothérapie.

Il est important d'évaluer l'état nutritionnel du patient, surtout s'il y a une atteinte secondaire digestive (vomissements, diarrhées).

La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent causer une xérostomie (sécheresse endobuccale) et une dysgueusie (modifications du goût). Une pigmentation de la muqueuse est également possible, notamment avec le fluorouracile, capécitabine, tégafur, cyclophosphamide, busulfan et doxorubicine.

La mucite est généralement un évènement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux. La cicatrisation se fait progressivement en quelques jours à l'arrêt de la chimiothérapie, et en deux à quatre semaines après la radiothérapie (5).

L'association de plusieurs chimiothérapies et la dose de chimiothérapie augmenterait le risque de mucites et leur gravité. Les patients qui développent une mucite buccale lors du premier cycle, auraient ainsi un risque de récurrence multiplié par quatre lors du deuxième cycle (40).

11.2.2. Thérapies ciblées

La physiopathologie de la mucite est différente pour les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Mais elle peut présenter les mêmes caractéristiques que la mucite chimio-induite. Les lésions sont cependant souvent plus limitées et prennent volontiers la forme d'ulcérations aphtoïdes assez évocatrices (notamment avec les inhibiteurs mTOR ou les antiangiogéniques) (5).

Les mucites des **anti-EGFR** sont d'intensité faible à modérée et leur fréquence de survenue est comprise entre 10 et 36 %. Le risque de mucite est augmenté en cas d'association du cétuximab avec la radiothérapie : ces mucites sont d'intensité plus importante (grade 3 ou 4) et une adaptation de posologie peut être nécessaire (41).

Les mucites sous **anti-angiogéniques** ont la possibilité d'engendrer des lésions muqueuses érythémateuses, voire ulcérées, hémorragiques (40). Certains patients ne rapportent qu'une hypersensibilité diffuse de la muqueuse sans lésion objective individualisée (40). Les lésions se développent rapidement en général, en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement, pour s'atténuer progressivement ensuite (40).

Les **inhibiteurs de tyrosine kinase** peuvent occasionner des mucites (imatinib, sorafénib, sunitinib), des lésions muqueuses hyperkératosiques (inhibiteurs de BRAF : dabrafénib, vemurafénib) ou des lésions lichénoïdes rares (mais classiques avec l'imatinib). Les lésions lichénoïdes peuvent apparaître en association à d'autres lésions cutanées ou de façon isolée dans la muqueuse buccale. Elles sont progressives et apparaissent après quelques semaines ou mois de traitement, puis elles régressent ensuite.

Les **inhibiteurs de mTOR** (évérolimus, temsirolimus) peuvent causer une stomatite mIAS (*mTOR inhibitor-associated stomatitis*) qui est définie par une inflammation de la muqueuse buccale associée plus ou moins à une perte de goût, des douleurs et parfois une absence de lésions cliniques (41).

Elles correspondent quasi exclusivement à des ulcérations de type aphtoïdes, arrondies, de petite taille (le plus souvent inférieur à un centimètre), avec ou sans halo érythémateux péri-lésionnel (caractéristique des aphtes) (40). Elles sont localisées préférentiellement au niveau de la muqueuse non kératinisée, sans atteinte du tractus digestif

(40). La physiopathologie de ces mucites sous inhibiteurs de mTOR pourrait être liée à un effet direct de l'inhibition des voies impliquées dans la croissance cellulaire et la réparation tissulaire (40).

Les mucites sous inhibiteurs de mTOR apparaissent dans les cinq à quinze jours en général, après le début du traitement. Elles sont fréquentes (incidence de 40 %) et l'atteinte est légère à modérée (moins de 5 % des patients présentent des grades 3 ou 4) (41). Elles disparaissent en deux à trois semaines avec une prise en charge adaptée.

Les thérapies ciblées peuvent également induire des lésions endobuccales plus spécifiques : pigmentation palatine (imatinib), hyperkératose muqueuse (inhibiteurs BRAF), langues géographiques (antiangiogéniques) (5).

11.3. Molécules inductrices

11.3.1. Chimiothérapies

Son incidence varie en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé : dans 10 à 50 % des cas avec les chimiothérapies conventionnelles, 80 % des cas en conditionnement avant de greffe de moelle osseuse (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) et dans près de 100 % en cas d'association à la radiothérapie pour les cancers ORL (5).

Une mucite apparaît plus fréquemment quand plusieurs molécules de chimiothérapie sont associées.

Tableau 25. Chimiothérapies mucitogènes (41)

Sels de platine	Carboplatine, cisplatine
Moutarde à l'azote	Chlorambucil, chlorméthine, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan
Vinca-alcaloïdes	Vinblastine, vinorelbine, vincristine, vindésine
Taxanes	Docétaxel, paclitaxel
Nitroso-urées (alkylants)	Carmustine, lomustine, streptozotocine
Autre alkylants	Dacarbazine, estramustine, procarbazine, mitomycine C, thiotépa
Antimétabolites	5-fluorouracile, cytarabine, fludarabine, gemcitabine,

	hydroxyurée, méthotrexate, mercaptopurine, thioguanine
Anthracyclines (agent intercalant)	Doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine, mitoxantrone
Autres agents intercalants	Actinomycine D, amsacrine, bléomycine, étoposide, irinotécan, topotécan

L'atteinte de la muqueuse buccale peut concerner jusqu'à 40 % des patients recevant un traitement cytostatique, notamment si celui-ci comporte de la bléomycine, des taxanes, des anthracyclines, ou des antimétabolites (méthotrexate, 5-fluorouracile) (15).

11.3.2. Thérapies ciblées

Tableau 26. Thérapies ciblées mucitogènes (8)

Anti-EGFR et inhibiteurs ErB mixtes	Cetuximab (10 à 36 % et 95 % en association avec la radiothérapie dans les cancers ORL), erlotinib, géfitinib, panitumumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib
Anti-VEGF (antiangiogéniques)	Sunitinib (20 à 30 %), pazopanib, sorafénib, axitinib, régorafénib
Inhibiteurs mTOR (40 %)	Everolimus, temsirolimus

Avec les thérapies ciblées, les grades élevés de mucite sont peu fréquents.

11.4. Conseils et prise en charge

La mucite chimio-induite peut être à l'origine d'un arrêt ou d'une diminution du traitement anticancéreux (5).

Il convient de réaliser une évaluation précise de l'état buccal, des symptômes rattachés (douleur, odeur, exsudats, hémorragie) et du retentissement tant physique (alimentation, douleur, perturbation de la salive, dysphonie/rupture de communication...) que psychique (perturbation de l'image corporelle, repli sur soi...) sur le patient (41).

La gradation OAG (*Oral Assessment Guide*) permet une évaluation de l'état de la bouche (annexe IV). Elle a été élaborée par le centre médical de l'Université du Nebraska à Buffalo et testée par J. Eilers.

Pour l'hygiène bucco-dentaire, le site de l'AFSOS recommande des soins systématiques de base : après chaque repas, ou trois fois par jour pour les patients qui ne mangent pas : (41)

- Maintenir le brossage de dents le plus possible de manière minutieuse et douce et de la gencive vers les dents (sauf si saignement d'origine hématologique), au moins trois minutes trois fois par jour : utiliser des **brosses à dents souples** voire très souples (existence de brosses chirurgicales 7/100^{ème} ou 13/100^{ème}), préférer les **dentifrices sans menthol** (non abrasifs et sans additifs) et bien se rincer la bouche. Les brosses à dents électriques ou les cures dents sont à proscrire.
- Si le brossage de dents est impossible, utiliser des bâtonnets, glycérinés ou non
- Entretenir ses prothèses dentaires, ne pas les enlever la nuit sauf en cas de muqueuses irritées ou inflammatoires, ou si des aphtes ou mycoses sont présents (à adapter selon le patient, ses habitudes et sa fatigue)
- Les bains de bouche antiseptiques ou antifongiques sont à proscrire ; les **bains de bouche doivent être alcalins** (une demie cuillère à café de poudre de bicarbonate de sodium dans un verre d'eau / comprimés effervescents de bicarbonate pour bains de bouche / solution de bicarbonate de sodium 1,4 %).

Le nettoyage inter-dentaire est réalisé avec des brossettes spécifiques ou du fil dentaire.

Un suivi odontologique régulier est important avec une remise en état pré-thérapeutique de la cavité buccale et une éradication des foyers bucco-dentaires.

Pour prévenir des mucites, l'AFSOS préconise, en cas de bouche propre, d'utiliser des **boissons fraîches, pétillantes** de façon fréquente, des **eaux gélifiées** en cas de trouble de la déglutition, des fruits, sorbets et bonbons acidulés sans sucre.

En cas de bouche peu entretenue, l'AFSOS conseille de :

- **Stimuler la production de salive** : avec des glaçons ou glace pilée (aromatisés ou non), des gommes à mâcher, des bâtonnets glycérinés neutres, salive artificielle (Aequasyl®, Artisial®), brumisateur, augmenter l'hydratation

- **Laver et réaliser une déterision** grâce à des boissons à base de cola, de fruits frais (morceaux de kiwis ou ananas congelés)
- **Lubrifier** avec de la vaseline, lanoline sur les lèvres ou du beurre de cacao (contre indiqué si le patient est sous oxygénothérapie), ou du gel K-Y® et BioXtra® si le patient est sous oxygène
- Réaliser des bains de bouche au **bicarbonate de sodium** à 1,4 %, quatre à six fois par jour (41).

Le groupe de travail Bas Normand, *Thécitox*, propose en première intention la préparation suivante :

Glyco-thymoline.....1 flacon
 Sérum bicarbonaté 1,4 %.....150 cc
 Sérum physiologique 0,9 %
 QSP 500 cc, en bain de bouche.

En deuxième intention, on peut ajouter 20 ml de chlorhydrate de morphine à cette préparation. Un traitement antalgique général permettra d'atténuer la dénutrition.

Avant les repas, la **xylocaïne visqueuse** en gel oral à 2 % sur l'ulcération (et non au fond de la gorge) peut être appliquée mais il faut être vigilant quant aux risques de fausse route (31).

Les aliments trop chauds, blessants, acides ou trop épicés sont à déconseiller ; il en est de même pour le tabac et l'alcool (5). On privilégiera les liquides et les aliments moelleux ou mixés, de préférence à température ambiante, froide ou glacée.

Les **corticoïdes** en application locale sont utiles, mais l'évaluation régulière à la recherche d'une surinfection est nécessaire (5) (bactérienne, fongique...). Ainsi, le propionate de clobétasol (corticoïde) en gel ou bain de bouche avec quarante milligrammes de prednisolone dans un demi-verre d'eau peut être suggéré, avant les repas (39). En cas de composante mycosique, on aura recours aux traitements **antifongiques locaux** à minima : miconazole, fluconazole ou amphotéricine (16).

D'autres moyens de prévention existent comme la **thérapie laser basse énergie** (600 à 900 nm). Une méta-analyse du réseau Cochrane de 2013 référence deux études du laser contre

placebo comportant un risque de biais et suggérant que le laser basse énergie aurait un effet bénéfique (41). Le laser de faible puissance peut réduire l'incidence et la sévérité des mucites chez les patients recevant de hautes doses de chimiothérapie ou une radio-chimiothérapie (40). Des recommandations MASCC 2014 (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2014*) ont été établies (42).

Ces recommandations MASCC 2014 préconisent l'utilisation de la cryothérapie en séance de trente minutes chez les patients recevant une chimiothérapie (bolus de 5-fluorouracile) et l'utilisation est suggérée chez les patients recevant des doses élevées de melphalan, avec ou sans irradiation corporelle totale, comme induction à une transplantation de cellules hématopoïétiques.

La cryothérapie avec application préventive d'*ice chips* peut être recommandée dans certaines indications (notamment dans le cadre de bolus de fluorouracile ou de melphalan) (5). Les *ice chips* sont très souvent de petits cubes de glace qui peuvent aider à prévenir des mucites.

La **palifermine** est un facteur de croissance des kératinocytes (*Keratinocyte growth factor*) qui stimule la croissance des cellules tapissant la surface de la bouche et du tractus intestinal.

Le Keratinocyte Growth Factor-1 (KGF-1 ou palifermine) est indiqué de façon restreinte en prophylaxie chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant une radio-chimiothérapie myéloablative associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques, selon l'*European medicines agency* (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (41).

En revanche, l'efficacité topique ou systémique de la chlorhexidine, de la benzydamine, de l'amifostine, du GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) et G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*), de la glutamine, du sodium hyaluronate (en gel) ou du sucralfate n'a pas été démontrée ou reste à établir (5).

Cependant, l'ouvrage de Didier Bessis sur les *Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologique dermatologique*, suggère l'utilisation d'anesthésiques de contacts et d'agents barrières, notamment le sucralfate (diluer un sachet dans un verre d'eau et utiliser en bain de bouche) (31), l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium comme traitement curatif ; mais aussi la correction de la neutropénie par le G-

CSF qui peut avoir un effet favorable et qui peut être utilisé en traitement préventif dans les cas sévères. Le site Oncoprof et le groupe de travail Bas Normand, Thécitox, suggèrent aussi l'utilisation du sucralfate en cas de lésions aphthoïdes.

En cas de port d'appareil dentaire, celui-ci doit être retiré et nettoyé après chaque repas. Le nettoyage doit être réalisé dans une solution effervescente antiseptique, renouvelée chaque jour (40). Les appareils mal ajustés pouvant irriter la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés (40).

Toute infection doit être vigoureusement combattue après obtention des preuves microbiologiques indispensables car il peut s'agir de la porte d'entrée d'une infection générale potentiellement très dangereuse chez ces patients souvent sévèrement immunodéprimés (15). La surinfection peut être prise en charge par des traitements antifongiques à action locale ou systémique, des traitements antiviraux ou une antibiothérapie selon le cas (à adapter à l'antibiogramme) (40).

En cas de retentissement nutritionnel, des compléments alimentaires hypercaloriques peuvent être proposés, ou une alimentation entérale ou parentérale peut être mise en place (40). La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses, voire l'interruption plus ou moins prolongée du traitement anti-cancéreux (40).

Souvent dans les cancers ORL, l'alimentation par voie orale doit être stoppée en faveur d'une alimentation par voie parentérale ou par gastrostomie. L'évaluation et la prise en charge antalgique (locale, par lidocaïne ou morphine 2 %, ou systémique, fentanyl ou morphine) sont tout à fait cruciales (5).

12. Changement de pigmentation

12.1. Introduction

L'hyperpigmentation est un effet indésirable très répandu des agents cytotoxiques utilisés en cancérologie (15). Les thérapies anticancéreuses peuvent induire des modifications pigmentaires au niveau cutané, muqueux (voie orale), ou des phanères (cheveux et ongles).

L'hyperpigmentation peut être diffuse ou localisée avec parfois un profil un peu particulier, variable en fonction de la molécule utilisée (15). De façon schématique, on peut considérer que les chimiothérapies induisent des modifications plutôt de type « hyperpigmentation » et les thérapies ciblées induisent des modifications plutôt de type « dépigmentation » (5).

12.2. Présentation clinique

Ces modifications sont souvent progressives et modérées, et peuvent ne pas être directement remarquées par le patient ou les équipes médicales ; leur incidence est donc souvent sous-estimée (5).

12.2.1. Chimiothérapies

Une phase érythémateuse inflammatoire apparaît avant l'hyperpigmentation cutanée chimio-induite, ou bien, elle peut apparaître d'emblée. Ces hyperpigmentations sont plus fréquentes chez les patients ayant un phototype foncé et dont l'exposition solaire est majorée.

Elles peuvent se présenter sous différents tableaux cliniques :

- **Hyperpigmentations diffuses**, d'apparition progressive, donnant un aspect « bronzé » (busulfan)
- **Hyperpigmentations circonscrites aux zones de traumatismes** cutanés : sous occlusions (pansement, électrode d'électrocardiogramme...), sur des zones de contact ou de pression (coude, grands plis, anciennes cicatrices...), après un érythème toxique à la chimiothérapie
- **Hyperpigmentations séquellaires** faisant suite à des lésions dermatologiques inflammatoires (photosensibilité, syndrome main-pied, rash...) (5).

On peut parfois observer des modifications pigmentaires plus spécifiques :

- **Hyperpigmentation serpentine (ou serpigineuse) supraveineuse** : c'est une manifestation rare. Elle peut être engendrée par la vinorelbine, bléomycine, fluorouracile, fotémustine, docétaxel, doxorubicine, cisplatine (5) ou par une

polychimiothérapie associant aracytine, asparaginase, cis-mercaptopurine et cyclophosphamide (15).

Cette complication spécifique se produit presque exclusivement après une perfusion périphérique (18) mais a déjà été décrite après injection par voie centrale (43). La présentation clinique est très caractéristique : des lésions serpiginieuses hyperpigmentées suivant le réseau veineux superficiel sous-jacent, débutant au niveau du site d'injection et remontant progressivement de façon centripète en quelques jours (43). Elle n'est pas associée localement à une thrombose veineuse ni à une extravasation du produit (43).

Les lésions peuvent initialement devenir inflammées et érythémateuses durant quelques jours ou semaines, parfois accompagnées de brûlures et prurit (18,43,44). La majorité des cas rapportés concerne des hommes, souvent à peau foncée (43). La pigmentation peut apparaître dès le premier cycle du traitement et disparaître progressivement en quelques mois après son arrêt.

Des lésions peuvent persister pendant longtemps et dans certains cas, elles sont définitives (15). Elle devient parfois progressivement plus intense au fil des cycles. L'hyperpigmentation serpentine supraveineuse peut exceptionnellement apparaître à distance du point d'injection (43). L'hypothèse physiopathologique la plus souvent proposée est celle d'un effet cytotoxique direct des molécules sur les mélanocytes et kératinocytes basaux, après altération partielle du mur vasculaire endothélial et diffusion passive (43).

- **Hyperpigmentation flagellée et réticulée** (45) : elle est très caractéristique et relativement fréquente avec la bléomycine, d'aspect linéaire avec une distribution flagellée, elle prédomine sur le tronc et les zones de pression, et peut également être précédée par une phase inflammatoire prurigineuse (5).

Quelques cas exceptionnels ont été observés avec le paclitaxel. La pathogénèse de l'hyperpigmentation réticulée reste encore mal connue.



Figure 32. Hyperpigmentation flagellée, d'après J. Hardy et E. Guinard dans le John Libbey

- **Nævi éruptifs** (capécitabine, doxorubicine liposomale ou non, fluorouracile, méthotrexate) : un tropisme palmo-plantaire est parfois noté (5).

Les inhibiteurs de RAF (sorafénib, dabrafénib, vémurafénib, régorafénib) peuvent induire le développement de nævi éruptifs ; une surveillance dermatologique est nécessaire dans ce contexte parce que plusieurs des cas de mélanomes *de novo* ont été rapportés avec certaines de ces molécules (5).

Tableau 27. Différentes formes topographiques de l'hyperpigmentation (non mutuellement exclusives) (12)

Localisation	Molécules responsables
Forme diffuse	Busulfan, cyclophosphamide, méthotrexate, hydroxyurée, procarbazine
Atteinte des faces dorsales des extrémités	Cisplatine, doxorubicine, daunorubicine, mitoxantrone
Atteinte des zones de flexion, des régions palmo-plantaires	Ifosfamide, 5-fluorouracile ou 5-FU, bléomycine, doxorubicine
Atteinte en plaques pigmentées éparses	Cisplatine
Localisation sur les zones de traumatisme ou de friction (sites d'application d'électrodes d'ECG, pansements occlusifs...)	Cyclophosphamide, 5-FU, ifosfamide, cisplatine, thiotépa, hydroxyurée, bléomycine, docétaxel
Atteintes réticulées	5-FU
Atteintes flagellées	5-FU, bléomycine
Avec photosensibilité	5-FU, doxorubicine
Atteintes des plis	Polychimiothérapie par ifosfamide, cisplatine et étoposide

L'étiopathologie de ces hyperpigmentations est probablement variable en fonction de la molécule en cause.

Différents mécanismes sont possibles :

- Un effet toxique direct sur les mélanocytes (stimulation secondaire de la synthèse de mélanine)
- Une hypersécrétion de certaines hormones telles que l'ACTH et surtout la α -MSH (qui synthétise de la mélanine en réponse aux UVA principalement), en réponse à une toxicité des surrénales
- Un déficit en inhibiteur de la tyrosinase (enzyme intervenant dans la biosynthèse de la mélanine)
- La formation de complexes stables entre la mélanine et la molécule cytotoxique
- Une pigmentation post-inflammatoire « banale » (15).

Celle-ci peut succéder à une toxicité sur les kératinocytes, avec ou sans photosensibilité, les kératinocytes représentant effectivement une cible non négligeable des agents cytotoxiques en raison de leur activité mitotique importante au niveau de la couche basale (15).

Dans beaucoup de cas, la pigmentation semble apparaître, en tout cas prédominer, sur les régions de traumatisme aigu ou chronique, peut-être par une augmentation de débit sanguin local et donc de la concentration locale en cytotoxique (les mécanismes en cause restent mal connus dans beaucoup de cas) (15).

Comme vu précédemment, plusieurs molécules de chimiothérapie peuvent induire une pigmentation au niveau unguéal (mélachonychie) ou un aspect blanc de l'ongle (leuconychie). Enfin ces hyperpigmentations concernent parfois la muqueuse orale (fluorouracile, hydroxyurée, capécitabine, cisplatine, doxorubicine, cisplatine, cyclophosphamide...) (5).

12.2.2. Thérapies ciblées

Le pazopanib et le sunitinib entraînent une dépigmentation progressive des cheveux mais aussi des poils, des cils ou des sourcils chez la majorité des patients traités (5). L'alternance de zones pigmentées et dépigmentées au sein d'une même tige pileuse est assez caractéristique du sunitinib (et correspond à une dépigmentation temporaire via l'inhibition de c-Kit pendant les quatre semaines de traitement, et une pigmentation normale pendant les

deux semaines de repos) (5). Une dépigmentation cutanée est également notée avec le pazopanib chez plus de 50 % des patients (5). Ces dépigmentations régressent à l'arrêt du traitement.

L'imatinib peut induire une dépigmentation cutanée progressive (localisée ou plus diffuse) dans plus de 40 % des cas, et beaucoup plus rarement une hyperpigmentation cutanée (5). Une repigmentation (de cheveux gris) est aussi possible.

Le nilotinib et le dasatinib entraînent aussi des changements pigmentaires.

12.2.3. Immunothérapies

Des dépigmentations « vitiligoïdes » cutanées et/ou des phanères peuvent également apparaître avec les immunothérapies comme les anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab) ou anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) (5), ou avec l'interféron alpha ou bêta.

12.3. Molécules inductrices

12.3.1. Chimiothérapies

Ces pigmentations induites sont secondaires à la stimulation de la mélanogénèse par la chimiothérapie (5). On peut individualiser les molécules induisant parfois une hyperpigmentation cutanée diffuse (liste non exhaustive) : doxorubicine, daunorubicine, busulfan, bléomycine, cisplatine, cyclophosphamide, capécitabine, hydroxyurée, fluorouracile, thiothépa, permetrexed... (5).

12.3.2. Thérapies ciblées

Il s'agit principalement de dépigmentations des cheveux et plus rarement cutanées, et qui s'observent surtout avec les inhibiteurs multikinases à activité anti-c-Kit comme le sunitinib, le pazopanib, les inhibiteurs Bcr-Abl (imatinib, et à un moindre degré nilotinib et dasatinib) (5).

12.3.3. Immunothérapies

Des dépigmentations peuvent s'observer avec certains inhibiteurs spécifiques de l'immunité comme les PD-1 (nivolumab) ou anti-CTLA-4 (ipilimumab) (5).

12.4. Conseils et prise en charge

Ces modifications pigmentaires induites par les agents anticancéreux ne nécessitent pas de prise en charge spécifique ni de réduction ou interruption de doses. L'exposition solaire étant l'un des facteurs favorisant de ces modifications cutanées, il est fortement recommandé de se protéger (**écrans solaires, vêtements, chapeau**...).

Ces différentes formes d'hyperpigmentation sont d'apparition progressive, c'est pourquoi cet effet indésirable peut ne pas être remarqué. A l'arrêt de la thérapie anticancéreuse, elles disparaissent en quelques mois la plupart du temps.

La gêne est plutôt d'ordre esthétique mais ces modifications pigmentaires peuvent être source d'angoisse. Il est donc important de savoir reconnaître ces changements afin de rassurer le patient et son entourage.

13. Réaction d'hypersensibilité immédiate

13.1. Introduction

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut se produire quelques minutes seulement après l'administration de l'agent thérapeutique. Ces manifestations correspondent en général à des réactions d'hypersensibilité anaphylactiques de type I, médiée par les IgE avec dégranulation secondaire des basophiles et mastocytes (5).

13.2. Présentation clinique

L'hypersensibilité immédiate peut se présenter sous la forme d'un rash maculo-papuleux accompagné éventuellement d'autres manifestations de type anaphylactique quand le mécanisme d'hypersensibilité est IgE-dépendant (15).

Cette réaction est généralement observée durant le premier ou second cycle de traitement (taxanes, cétuximab), ou après plusieurs cycles de traitement (sels de platine, trastuzumab), et la réaction est le plus souvent modérée mais des manifestations anaphylactiques sévères sont possibles.

Les manifestations cliniques dermatologiques incluent de nombreux degrés d'urticaires, de rashes morbilliformes, d'angio-œdèmes, de flush facial, d'exanthème et de prurit, présents conjointement à des signes systémiques évoquant une réaction anaphylactique (hypotension, bronchospasme, dyspnée, frissons, tachycardie, fièvre, douleurs thoraciques et signes digestifs tels que diarrhées et vomissements). Il faut impérativement rechercher ces signes de gravité dès l'administration de la thérapie médicamenteuse.

Avec certaines molécules, il s'agit de réactions dites « anaphylactoïdes » sans implication des IgE (5). De même, les anticorps monoclonaux peuvent induire un syndrome de relâche cytokinique pendant l'infusion et les présentations cliniques sont assez similaires (5).

Les agents cytotoxiques utilisés par voie topique peuvent être responsables de dermites de contact (15).

13.3. Molécules inductrices

13.3.1. Chimiothérapies

Ces réactions d'hypersensibilité immédiate observées avec les chimiothérapies sont plus sévères et beaucoup plus fréquentes après injection parentérale qu'après prise orale (5).

Les principales chimiothérapies impliquées dans ces réactions sont : les sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), l'étoposide, les taxanes (paclitaxel, docétaxel), la procarbazine, la doxorubicine (liposomale ou non), la daunorubicine, le melphalan... (5).

L'incidence est d'environ 30 % sans prémédication pour le paclitaxel et le docétaxel, et semble augmenter ces dernières années (18). Tandis que le solvant du paclitaxel (Cremophor EL®, véhiculé par l'huile de ricin) jouerait un rôle crucial dans cette réaction d'hypersensibilité, le solvant du docétaxel (Tween 80) est moins fréquemment incriminé, bien que l'utilisation de formulations génériques du docétaxel (contenant des quantités variables de Tween 80 et d'éthanol) augmente le risque (18). Les réactions sévères conduisant à la mort sont plus fréquentes avec le docétaxel (18).

13.3.2. Thérapies ciblées

Concernant les thérapies ciblées, ce type de réaction peut s'observer avec tous les anticorps monoclonaux, et notamment avec le rituximab, le cétuximab, le trastuzumab, le panitumumab, le tositumomab (5).

13.4. Conseils et prise en charge

Si des manifestations cliniques, telles que décrites précédemment, apparaissent, alors le traitement doit être immédiatement interrompu et des **mesures symptomatiques** ou de **réanimation** doivent être engagées. Théoriquement, une réaction d'hypersensibilité immédiate représente une contre-indication à la réintroduction du traitement inducteur.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate peut être réduite à moins de 10 % avec une **prémédication** appropriée (18). Cela implique systématiquement un protocole basé sur l'administration de **corticostéroïdes** (voie orale ou intraveineuse), avec ou sans **antihistaminique H1 ou H2** (5,18). Parfois la vitesse de perfusion doit être réduite.

Un changement de molécule est préconisé si cela est réalisable. Concernant les taxanes, le changement est possible (switch du paclitaxel par docétaxel et inversement, ou encore par le nab-paclitaxel qui ne contient pas de solvants) (18).

Une désensibilisation rapide est parfois envisageable. Plusieurs protocoles sont actuellement disponibles avec certaines molécules (chimiothérapies ou anticorps monoclonaux), avec un taux de succès assez élevé ; ceci ne doit cependant s'envisager qu'avec des équipes spécialisées et cette tolérance induite reste temporaire (5).

Ainsi, le choix se fera au cas par cas, notamment pour décider sur le maintien ou non de la molécule inductrice, selon le risque de récurrence d'une réaction d'hypersensibilité immédiate grave et l'arrêt d'une thérapie efficace pour le patient.

14. Photosensibilité

14.1. Introduction

Le plus souvent, la photosensibilité induite par les agents anticancéreux se traduit par une hypersensibilité des patients à la lumière. Cependant, elles peuvent parfois évoluer en brûlures cutanées sévères.

Il est à noter que l'exposition à la lumière n'est pas synonyme d'exposition solaire : l'exposition à la lumière comprend l'exposition au soleil (UVB) mais aussi l'exposition aux UVA et inclut les expositions par temps couvert ou en hiver, les expositions indirectes (sous un parasol, à l'ombre) ou à travers les vitres (dans la maison ou derrière un pare-brise) (5).

Le spectre solaire comprend trois types d'UV :

- Les UVC : 200 à 290 nm ; bloqués par la couche d'ozone et qui n'arrivent pas à la surface de la Terre
- Les UVB : 290 à 320 nm ; les plus énergétiques et représentant 5 % des UV
- Les UVA : 320 à 400 nm ; représentant 95 % des UV (5).

14.2. Présentation clinique

La photosensibilisation médicamenteuse correspond à une réaction anormale de la peau, disproportionnée, résultant d'une interaction entre une exposition solaire (rayonnement UV) et un médicament « photosensibilisant », c'est-à-dire qui agit comme un chromophore (molécule qui peut changer de couleur en réponse à une excitation lumineuse) (46). Elle peut survenir en quelques minutes seulement après l'exposition solaire.

Deux types de photosensibilité existent : la phototoxicité (réaction photochimique due aux propriétés chimiques du médicament) et la photoallergie (véritable réaction allergique médicamenteuse).

Bien souvent dans notre cas, le mécanisme induit par l'exposition aux UVA est une phototoxicité (et non une photoallergie) : le médicament déclenche en quelques heures, sous l'activation des rayons du soleil, une réaction cutanée douloureuse de type « coup de soleil », quelquefois avec bulles, exagérée par rapport à l'exposition solaire (46). Les bulles peuvent être suivies par une hyperpigmentation post-inflammatoire résiduelle (15).

La localisation correspond toujours à la zone exposée et l'intensité de la réaction présentée dépend de l'intensité de l'exposition solaire, du médicament, de la dose administrée, ainsi que du phototype de l'individu (46). Plus le phototype sera clair et plus le patient sera sensible.

Les zones photo-distribuées sont le visage, le décolleté, le dos des mains, la nuque, la face antérieure des jambes, la face d'extension des avant-bras...

Les lésions dermatologiques comprennent à des degrés divers des érythèmes, une inflammation, un prurit, des brûlures, voire des bulles et un décollement cutané dans les atteintes les plus sévères (5).

La photosensibilité déclenchée par les UVB peut être liée à la création d'aberrations dans la biosynthèse de la porphyrine (18) (molécule à structure cyclique impliquée dans le transport du dioxygène). Elle entre dans la composition de l'hémoglobine, dans le globule rouge, et tient une place importante dans le métabolisme respiratoire.

La photosensibilité peut aussi se traduire par une simple gêne ou un échauffement cutané lors d'une exposition, une hyperpigmentation cutanée ou le déclenchement ou aggravation de dermatoses induites par certaines chimiothérapies (lupus subaigus par taxanes et capécitabine), phénomène *d'UV recall* (ou phénomène de rappel).

Ce phénomène (ou réactivation d'un érythème solaire) correspond à la résurgence d'un coup de soleil après l'injection de certaines chimiothérapies (taxanes et méthotrexate surtout, étoposide) (5), mais sans nouvelle exposition solaire. Ce type de phénomène a été particulièrement rapporté pour le méthotrexate en ce qui concerne la réactivation d'un érythème solaire, à condition que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les trois jours qui précèdent l'administration du cytostatique (15).

La photo-onycholyse est un cas particulier de phototoxicité, la tablette unguéale jouant le rôle de loupe et concentrant les rayons ultra-violet sur le lit de l'ongle (15). Les lésions peuvent se présenter sous la forme de mèches hémorragiques, sous-unguéale, pouvant confluer et aboutir au décollement de l'ongle par la collection hématique (15). Une hyperpigmentation résiduelle est souvent observée ; cet effet indésirable est notamment rapporté avec les taxanes et la mercaptopurine (15).

Les patients traités par thérapies ciblées ou chimiothérapies ont un risque significativement plus grand de développer une pigmentation résiduelle après l'exposition à la lumière (spontanément ou faisant suite à une inflammation cutanée).

Le mécanisme de la photosensibilité n'est pas bien connu, bien que la combinaison des effets du dommage de l'ADN et de l'amincissement de l'épiderme chimio-induit soit proposé (47).

Les photo-réactions sévères peuvent induire une nécrose épidermique de superficie peu étendue et un profond infiltrat de lymphocytes (47).

L'éruption cutanée disparaît progressivement à l'arrêt de la thérapie et/ou de l'exposition solaire.

14.3. Molécules inductrices

14.3.1. Chimiothérapies

Les molécules les plus fréquemment inductrices de réactions de photosensibilité sont : fluorouracile, capécitabine, dacarbazine, vinblastine, et moins souvent hydroxyurée, procarbazine, doxorubicine, mitomycine, taxanes, fotémustine, méthotrexate, thioguanine... (5).

Avec le 5-fluorouracile, l'exposition solaire peut produire des coups de soleil, des hyperpigmentations dans les zones photo-exposées et un rash cutané (47).

L'incidence est de moins de 1 % dans le cancer du sein traité par paclitaxel ou docétaxel (18) mais ils peuvent conduire au développement d'un rash inflammatoire prédominant sur les zones photo-exposées (phototoxicité).

14.3.2. Thérapies ciblées

Les trois principales molécules pouvant induire des réactions de photosensibilité parfois sévères sont le vandaténib, les inhibiteurs de PI3K et le vémurafénib (5) mais aussi l'imatinib et le dasatinib (inhibiteurs de Bcr-Abl).

Les éruptions acnéiformes induites par les inhibiteurs du récepteur à l'EGF (cétixumab, panitumumab, erlotinib, géfitinib, afatinib) semblent être parfois favorisées/aggravées par l'exposition solaire (5).

14.4. Conseils et prise en charge

Le plus souvent, une prise en charge locale par **dermocorticoïdes** est suffisante avec des mesures **d'éviction solaire** (5). Il sera conseillé aux patients traités par chimiothérapie d'avoir une éducation à la photoprotection, notamment du fait du risque augmenté de pigmentation secondaire résiduelle, spontanée ou suite à une inflammation cutanée (5).

On conseillera aux patients de porter des vêtements couvrants, d'être vigilant à l'exposition solaire directe mais aussi indirecte, d'utiliser des produits solaires adaptés sans parfum. Pour se protéger contre les coups de soleil et les brûlures, c'est le SPF (Sun Protection Factor) qu'il faut vérifier (48). Il doit être de 50/50+ et le ratio UVA/UVB inférieur à trois.

15. Sclérodermie et changement de peau

15.1. Introduction

Le syndrome sclérodermiforme n'est pas fréquemment rencontré. Cette sclérose cutanée correspond à une fibrose étendue du derme par prolifération des faisceaux de collagène (5).

15.2. Présentation clinique

La sclérodermie est avant tout caractérisée par le durcissement de la peau (*sclero* signifie dur en grec, et *dermis*, peau).

Classiquement, la symptomatologie débute par un œdème bilatéral des membres suivi du développement progressif d'une infiltration scléreuse de la peau (5). Sur les mains, une sclérodactylie (5) et une inflammation sont possibles avant le syndrome sclérodermiforme.

Cela peut se développer progressivement sur plusieurs mois et peut se manifester que très tard, et souvent apparaitre même après la fin de la chimiothérapie (5,18).

Les extrémités sont le plus communément touchées, plus spécialement les membres inférieurs, ce qui peut conduire à une limitation sévère de la mobilité des articulations sous-jacentes, en plus du développement d'ulcères cutanés (18). Bien que le tronc, la face, les

membres supérieurs, les régions axillaires et le cou puissent être touchés (de façon plus rare), il n'y a pas d'études suggérant la progression systémique de la sclérose.

Un tableau de pseudo-cellulite, mimant un érysipèle, est aussi possible avec certaines molécules comme la gemcitabine ou le permétréxed ; l'atteinte prédomine également aux membres inférieurs et il faut le différencier d'une véritable atteinte infectieuse (5).

Dans de rares cas, un syndrome de Raynaud est notifié. Un syndrome main-pied peut être aperçu dans les mêmes régions. Parfois, on peut observer une hyperpigmentation cutanée.

La biopsie de la peau révèle une fibrose avec une prolifération du collagène en faisceaux dans le derme, avec parfois une infiltration de cellules inflammatoires périvasculaires.

Les mécanismes sous-jacents de la prolifération des fibroblastes ne sont pas connus, bien que les taxanes sont capables de stimuler ce processus, en plus de l'expression d'un nombre de cytokines (IL-2, IL-6, TNF- α).

Ce syndrome sclérodermiforme se différencie d'une vraie sclérodermie par l'absence d'auto-anticorps associés.

L'arrêt de la chimiothérapie peut parfois conduire à la régression des lésions.

15.3. Molécules inductrices

Cet effet indésirable cutané n'a, pour l'instant, été rapporté qu'avec les chimiothérapies : taxanes (paclitaxel, docétaxel), bléomycine, doxorubicine/cyclophosphamide, tégafur-uracile, pémétréxed, gemcitabine, hydroxyurée, topotécan ou capécitabine (5).

Des infiltrations scléreuses cutanées, rapportées avec le paclitaxel et le docétaxel, peuvent être marquées par une inflammation de la peau (18).

15.4. Conseils et prise en charge

Après l'arrêt du traitement inducteur, quand les lésions persistent, un traitement par **corticoïdes** et/ou **méthotrexate** peut être préconisé.

La prise en charge précoce d'un œdème périphérique doit être réalisée (mesures physiques) (5), comme la mise en place de chaussettes de contention.

16. Tumeurs cutanées induites

16.1. Introduction

Des cancers cutanés secondaires peuvent se développer suite à un traitement anticancéreux. On peut observer une apparition pendant le traitement, mais cela est rare, ou bien une apparition à distance du traitement, parfois plusieurs dizaines d'années après.

Ce risque de tumeurs cutanées induites apparaît significativement plus élevé chez les patients traités par une thérapie anticancéreuse par rapport à la population générale.

16.2. Présentation clinique

C'est une situation peu fréquente rencontrée avec les inhibiteurs de BRAF ou avec l'hydroxyurée.

Par exemple, les patients traités par vémurafénib ou dabrafénib peuvent développer dès les premières semaines de traitement (5) :

- Des tumeurs cutanées épithéliales (60 % des cas) avec des papillomes (bénins), des kérato-acanthomes (malignité intermédiaire) ou des carcinomes épidermoïdes (véritables cancers cutanés épithéliaux, 30 % des cas)
- Des mélanomes *de novo* (rare) : le vémurafénib et le dabrafénib ont une activité inhibitrice sur les mélanocytes mais un mécanisme paradoxal de prolifération de ces cellules est également possible
- Des naevus induits : le tropisme palmo-plantaire est caractéristique même si l'ensemble du tégument peut être concerné

Dans une étude prospective réalisée chez 42 patients en 2013 (sur une période de deux ans), à propos des effets indésirables cutanés associés au vémurafénib, on observait 79 % de papillomes verruqueux, 33 % de kystes épidermoïdes, 26 % de carcinomes épidermoïdes, 10 % de naevus et 14 % de kérato-acanthomes (49).

Des tumeurs épithéliales bénignes préexistantes au traitement, sur les zones photo-exposées et très fréquente après l'âge de 50 ans, nommées kératoses actiniques, peuvent

devenir inflammées par certaines chimiothérapies (fluorouracile, taxanes, capécitabine, cisplatine, vincristine, doxorubicine...).



Figure 33. Papillomes, selon e-semio.org



Figure 34. Kérato-acanthome, selon atlas-dermato.org



Figure 35. Mélanome, d'après scienceetavenir.fr

16.3. Molécules inductrices

Les tumeurs cutanées induites peuvent se produire sous traitement par thérapies ciblées avec les inhibiteurs de BRAF (vémurafénib, dabrafénib, sorafénib, régorafénib) ou avec l'hydroxyurée (chimiothérapie).

Les inhibiteurs de BRAF, notamment le vémurafénib et le dabrafénib, ne sont pas spécifiques de la mutation BRAF et peuvent se lier à un BRAF non muté et former un hétérodimère avec CRAF (50). Dans le cas où une seule des deux molécules dans le dimère est inhibée, cela entraîne paradoxalement une augmentation de l'activité enzymatique. Ainsi en cas d'activation constitutive de la cascade de signalisation BRAF (Ras-Raf-Mek-Erk), ce phénomène peut être responsable de la formation de carcinomes cutanés (50).

Les naevus induits sont possibles avec le vémurafénib et le dabrafénib, mais aussi avec de nombreuses molécules de chimiothérapies comme la capécitabine, la doxorubicine, le fluorouracile, le méthotrexate.

16.4. Conseils et prise en charge

Le **suiti dermatologique** au long cours, de manière annuelle, est donc important chez les patients ayant été traités pour un cancer. Ce suivi dermatologique doit être réalisé mensuellement chez les patients traités par vémurafénib ou dabrafénib.

Les cancers cutanés induits sont le plus souvent pris en charge par **chirurgie avec exérèse** complète et marges de sécurité (5).

Dans tous les cas, une **photoprotection** adaptée est nécessaire.

V. Etude de cas au Centre Henri Becquerel

1. Introduction

Le nombre de nouveaux cas de cancers augmente chaque année en France, et les patients se retrouvent démunis face aux symptômes de leur maladie, mais aussi aux effets indésirables liés à leur traitement.

Certaines thérapies anticancéreuses sont associées à un large éventail d'effets indésirables cutanés. Ces effets dermatologiques peuvent causer un inconfort et altérer de manière significative leur qualité de vie (3).

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les effets indésirables cutanés les plus fréquemment rencontrés et leur retentissement sur la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer suivi en Hôpital de jour au Centre Henri Becquerel de Rouen (Centre de Lutte Contre le Cancer ou CLCC).

L'information donnée par l'oncologue référent ou le pharmacien d'officine et les conseils associés ont également été évalués dans cette étude.

L'objectif secondaire est de déterminer le rôle actuel du pharmacien d'officine dans la gestion de ces effets indésirables et d'établir quel pourrait être sa place dans l'avenir.

2. Matériel et Méthodes

Les patients ciblés par l'étude étaient ceux en cours de traitement en Hôpital de Jour d'oncologie au Centre Henri Becquerel.

Les patients sont revus avant chaque nouvelle cure en Hôpital de jour par un oncologue ou un interne en oncologie afin d'évaluer les toxicités, la tolérance et l'absence de contre-indications à la poursuite du traitement.

Le délai entre chaque cure est variable selon les différents protocoles, il est le plus souvent d'une semaine ou de trois semaines.

Le questionnaire leur était délivré avant cette consultation du 28 août au 29 septembre 2017.

Les patients suivis en Hôpital de Jour d'Hématologie étaient exclus.

Si le questionnaire était rempli à deux reprises par le même patient, le deuxième questionnaire n'était pas pris en compte pour faciliter l'analyse statistique.

Le questionnaire s'intéressait aux symptômes les plus fréquents que peuvent présenter ces patients, à savoir : prurit, érythème, sensation de chaleur, éruption cutanée, présence de vésicules ou bulles, xérose, desquamation, eczéma, fissures, pigmentation, atteinte unguéale et mucite.

Étaient également évaluées les informations reçues par les patients sur la survenue de ces effets indésirables de la part de leur oncologue ou de leur pharmacien ainsi que les conseils associés qui leur avaient été délivrées pour les prendre en charge.

Un score de qualité de vie (le DLQI, *Dermatology life quality index*) utilisé en dermatologie, en pratique courante dans le psoriasis, était ajouté au questionnaire.

Analyse du DLQI (*Dermatology life quality index*) :

Le DLQI (51) est un questionnaire dédié aux patients de plus de 16 ans dont le but est d'évaluer l'impact d'une maladie de peau et de son traitement (ici, des effets du traitement sur la peau) sur la qualité de vie des patients atteints par une telle maladie (ici, les patients prenant un traitement anticancéreux). Les symptômes à recueillir sont ceux présents au cours des sept derniers jours (52).

Interprétation du DLQI : signification des scores : (52)

- 0 – 1 = aucun effet sur la vie du patient
- 2 – 5 = faible effet sur la vie du patient
- 6 – 10 = effet modéré sur la vie du patient
- 11 – 20 = effet important sur la vie du patient
- 21 – 30 = effet extrêmement important sur la vie du patient

A chaque question le patient peut cocher une réponse qui totalise un nombre de point : « énormément » est égal à 3 points, « beaucoup » est égal à 2 points, « un peu » est égal à 1 point, « pas du tout » est égal à 0 point, ou « non concerné ».

Le DLQI est calculé en totalisant le score de chaque question et en donnant un maximum de 30 et un minimum de 0 point. Plus le score est haut et plus la qualité de vie est détériorée.

La dimension « auto médication et recherches personnelles » était également apprécié dans ce questionnaire.

Ont été recueilli de manière rétrospective dans le dossier médical des patients, à la date où le questionnaire a été rempli : l'âge des patients, le caractère adjuvant ou métastatique de la maladie, les antécédents de maladie dermatologique, le type de traitement reçu et le nombre de cures.

Une analyse statistique a été réalisée dans la population des femmes ayant un cancer du sein en situation adjuvante traitées par paclitaxel hebdomadaire.

Il s'agissait de comparer deux variables qualitatives de deux échantillons indépendants.

La taille des effectifs théoriques étant inférieure à 5, il a été utilisé un test de Fisher avec comme hypothèse nulle : les deux variables qualitatives sont indépendantes.

Le risque α retenu est de 5 %.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

Tableau 28. Caractéristiques de la population (n = 120)

<u>Age moyen</u>	59 ans
<u>Sexe</u>	
Homme	10 (8 %)
Femme	110 (92 %)

<u>Localisation primitive</u>	
Cancer du sein	91 (76 %)
Cancer de l’ovaire	9 (7 %)
Cancer du col utérin	4 (3 %)
Cancer de la sphère ORL	6 (5 %)
Cancer pulmonaire	2 (2 %)
Tumeurs neurologiques	5 (4 %)
Autres (Prostate, ACUP, Endomètre)	3 (3 %)
<u>Type de traitement reçu</u>	
Chimiothérapie conventionnelle	78 (65 %)
Thérapie ciblée	21 (17 %)
Association hormonothérapie et thérapie ciblée	8 (7 %)
Association thérapie ciblée et chimiothérapie	13 (11 %)

La population comprenait 120 patients, 10 hommes (8 %) et 110 femmes (92 %), avec un âge moyen de 59 ans (tableau 28).

Les patients étaient suivis principalement pour un cancer du sein (76 %), un cancer gynécologique (12 %), ORL (5 %), une tumeur neurologique (4 %) ou pulmonaire (2 %). La population comprenait également un patient atteint d’un ACUP métastatique, un patient atteint d’un cancer prostatique métastatique et une patiente atteinte d’un cancer de l’endomètre.

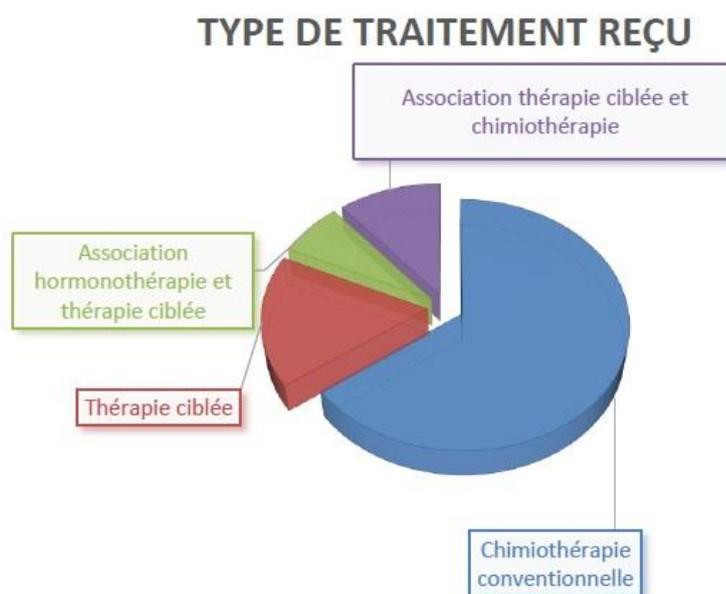


Figure 36. Types de traitement anticancéreux reçus chez les 120 patients

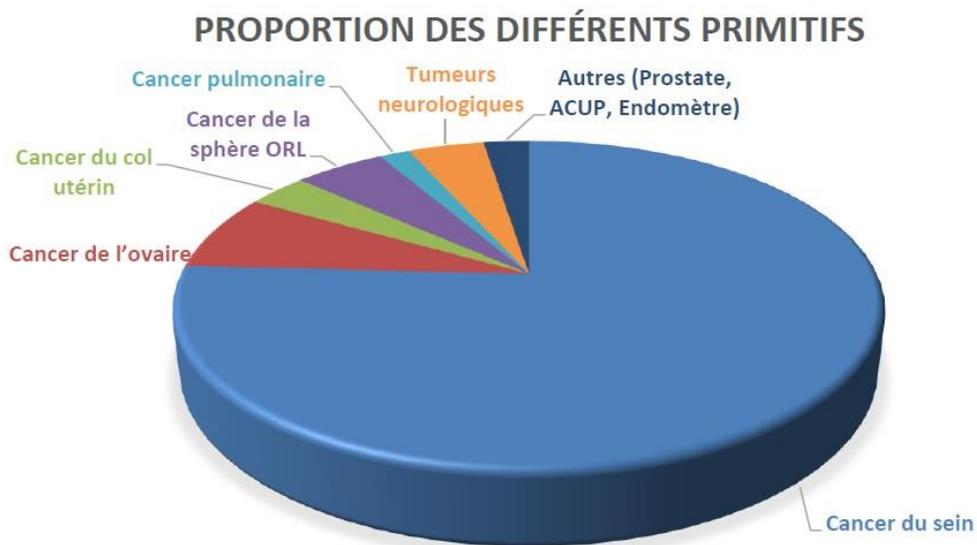


Figure 37. Proportion des différents primitifs dans la population (n = 120)

3.2. Les thérapies anticancéreuses

Concernant les **chimiothérapies** :

- 44 patients étaient sous taxanes dont 43 (**55,13 %**) sous paclitaxel (Taxol®) seul et 1 (1,28%) sous docétaxel (Taxotère®)
- 10 patients étaient sous antimétabolites : 9 (**11,54 %**) sous capécitabine (Xeloda®, antipirimidique) et 1 sous méthotrexate (anti-folate)
- 9 patients (**11,54 %**) étaient sous sels de platine (**carboplatine**) dont 1 seul, 1 en association à l'étoposide, 1 en association au permetrexed (Alimta®), 1 en association au Caelyx® (doxorubicine liposomale pegylée) et 5 en association au paclitaxel
- 2 patients (2,56 %) étaient sous Caelyx® seul (agent intercalant)
- 7 patients (8,97 %) étaient sous FEC 100 (5-Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide)
- 2 patients étaient sous poisons du fuseau, l'éribuline (Halaven®)
- 2 patients étaient sous inhibiteur de topoisomérase, le topotécan
- 2 patients étaient sous agents alkylants, le témozolomide (Temodal®)

Relativement aux **thérapies ciblées** :

- 12 patients (57,14 %) étaient sous anti-HER2 (Herceptin® ou trastuzumab)
- 4 étaient sous anti-VEGF (Avastin® ou bevacizumab)
- 3 étaient sous anti-EGFR (Erbix® ou cetuximab)

- 2 étaient sous inhibiteur de mTOR (Afinitor® ou évérolimus)

A propos de **l'association chimiothérapie et thérapie ciblée** : 4 patients prenaient dans leur traitement un anti-HER2, 5 un anti-VEGF, 1 un anti-EGFR et 3 étaient traités par Kadcyla® (trastuzumab emtansine).

Enfin, pour **l'association hormonothérapie et thérapie ciblée** :

- 3 patients avaient du palbociclib associé au Faslodex® (fluvestrant, anti-oestrogènes), 1 patient avait le traitement précédant avec de l'Enantone® (leuproréline, analogue de la GnRH)
- 1 patient avait du ribociclib associé à Zoladex® (goséréline, analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines)
- 1 patient avait l'Afinitor® (évérolimus) et aromasine (inhibiteur de l'aromatase)
- 1 patient avait comme association Herceptin® (trastuzumab), pertuzumab et aromasine

3.3. Les effets indésirables rapportés

Tableau 29. Effets indésirables rapportés, toutes thérapies et cancers confondus chez les 120 patients, et tous grades confondus

Effets indésirables	Nombre de patients (sur 120) rapportant cet effet indésirable
Prurit	28 (23%)
Erythème	23 (19%)
Chaleur	35 (29%)
Eruption cutanée	14 (12%)
Vésicules, Bulles	7 (6%)
Xérose	41 (34%)
Desquamation	14 (12%)
Eczéma	2 (2%)
Fissures	12 (10%)
Pigmentation	5 (4%)
Atteinte unguéale	35 (29%)
Mucite	6 (5%)

Effets indésirables cutanés

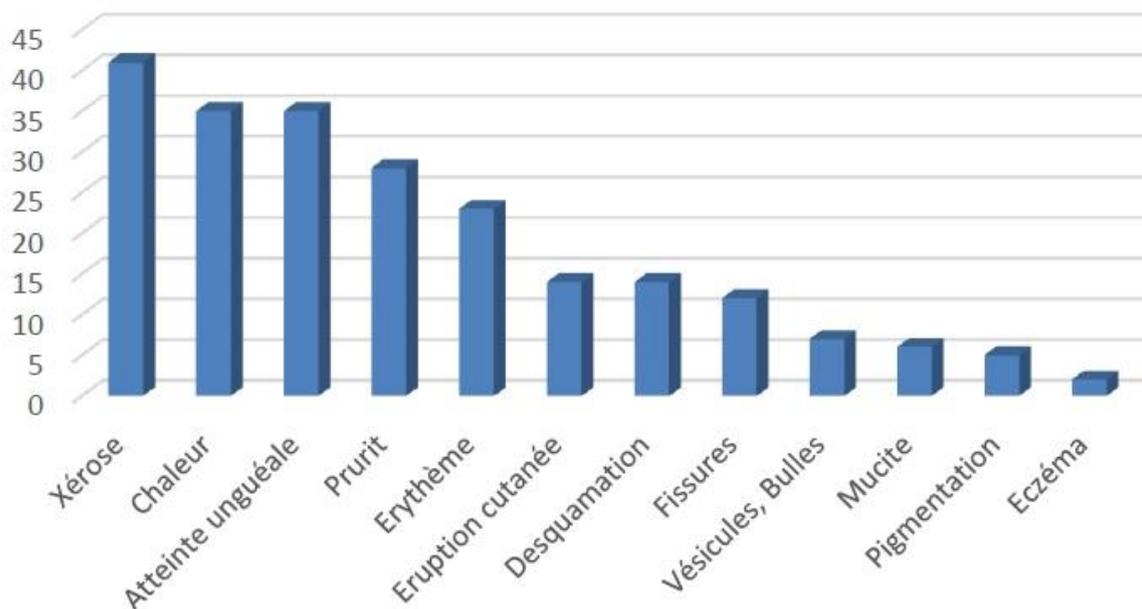


Figure 38. Type d'effets indésirables ressentis, tous grades confondus, chez les 120 patients

Les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus et toutes thérapies confondus, étaient la xérose (34 %), l'atteinte unguéale (29 %) et la chaleur (29 %). L'érythème et le prurit faisaient aussi partie des effets indésirables souvent rencontrés avec un taux de 23 % et 19 % respectivement.

3.4. Les informations et conseils délivrés par les professionnels de santé

Tableau 30. Informations et conseils des patients par l'oncologue et par le pharmacien d'officine

	Nombre de patients concernés (sur 120)
Information par l'oncologue	106 (88%)
Information par le pharmacien	33 (28%)
Recherches personnelles	31 (26%)

On remarque que 88 % des patients avaient été informés de ces effets indésirables cutanés par leur oncologue, alors que seulement 28 % des pharmaciens discutaient de ces effets et apportaient des conseils à ces patients.

Selon les patients, la plupart des médecins conseillaient une protection solaire, des produits doux sans savon pour l'hygiène, des émoullients, le port de vêtements amples, vernis à ongles protecteur (silicium), l'utilisation de bain de bouche au bicarbonate de sodium. Parfois, d'autres conseils avaient été amenés tels que l'application d'une préparation magistrale à base d'urée, d'acide lactique et d'eau purifiée, l'utilisation de la crème Castor Equi (laboratoire Boiron), l'utilisation d'huile d'amande douce, de pommade cicatrisante, de crème à base d'acide fusidique ou des bains de pieds au Dakin.

Les pharmaciens quant à eux, proposaient aussi une protection solaire, des produits doux sans savon pour l'hygiène, des crèmes teintées, de la Cold cream ou crème cicatrisante, des shampoings doux, des produits à base d'Aloe Vera ou des bains de Dakin pour les ongles. 26 % des patients rapportaient avoir fait des recherches sur cela par leur propres moyens (internet, fascicule, discussion avec un proche...).

Certains patients se sont tournés parfois vers des traitements alternatifs comme l'homéopathie, l'aromathérapie (aloe vera) ou vers des structures extérieures telles que la Clinique du Cheveu.

3.5.Le DLQI

Tableau 31. Score de qualité de vie des patients

DLQI	Nombre de patients (sur 120)
0	63 (52,5%)
1	25 (20,8%)
2 – 5	15 (12,5%)
6 – 10	9 (7,5%)
11 – 20	3 (2,5%)
21 – 30	0

Interprétation du DLQI : signification des scores : (52)

- 0 – 1 = aucun effet sur la vie du patient
- 2 – 5 = faible effet sur la vie du patient
- 6 – 10 = effet modéré sur la vie du patient
- 11 – 20 = effet important sur la vie du patient
- 21 – 30 = effet extrêmement important sur la vie du patient

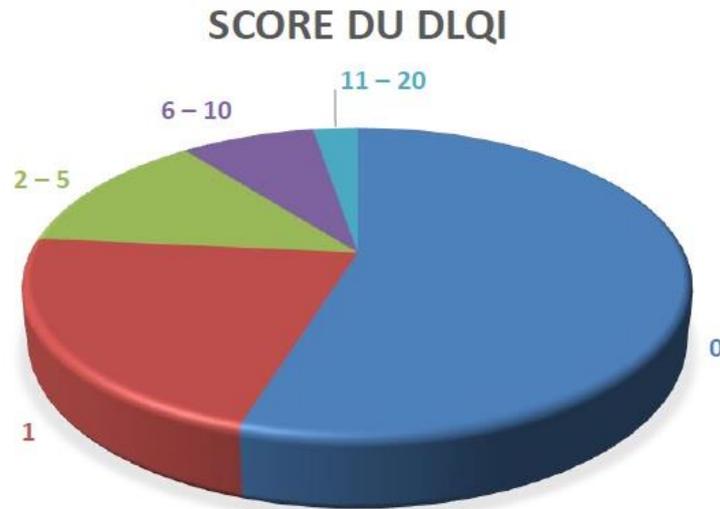


Figure 39. Score du DLQI chez les 120 patients

5 patients (4,2 %) n'avaient pas répondu à ce test.

Au total, 73,3 % des patients n'avaient eu aucun impact sur leur qualité de vie durant les sept derniers jours. 12,5 % des patients avaient eu un faible impact sur leur qualité de vie alors que 7,5 % et 2,5 % des patients avaient eu respectivement un effet modéré et important sur leur qualité de vie.

3.6.Focus sur les patientes atteintes d'un cancer du sein (néo-adjuvant, adjuvant et métastatique)

Tableau 32. Age moyen et type de prise en charge chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (n = 91)

<u>Âge moyen</u>	59 ans
<u>Nombre de patientes</u>	91
<u>Prise en charge</u>	
Néo adjuvante	4 (4,4%)
Adjuvante	46 (50,5%)
Maladie métastatique	41 (45,1%)

Parmi les patientes suivies pour un cancer du sein (91 patientes), 47 d'entre elles (51,6 %) étaient en prise en charge adjuvante, 40 (44 %) en prise en charge métastatique et 4 (4,4 %) en prise en charge néo adjuvante.

Tableau 33. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, tous grades confondus

Effets indésirables	Nombre de patientes (sur 91) rapportant cet effet indésirable
Prurit	23 (25,3%)
Erythème	19 (20,9%)
Chaleur	31 (34,1%)
Eruption cutanée	10 (11%)
Vésicules, Bulles	6 (6,6%)
Xérose	30 (33%)
Desquamation	10 (11%)
Eczéma	1 (1,1%)
Fissures	8 (8,8%)
Pigmentation	4 (4,4%)
Atteinte unguéale	33 (36,3%)
Mucite	4 (4,4%)

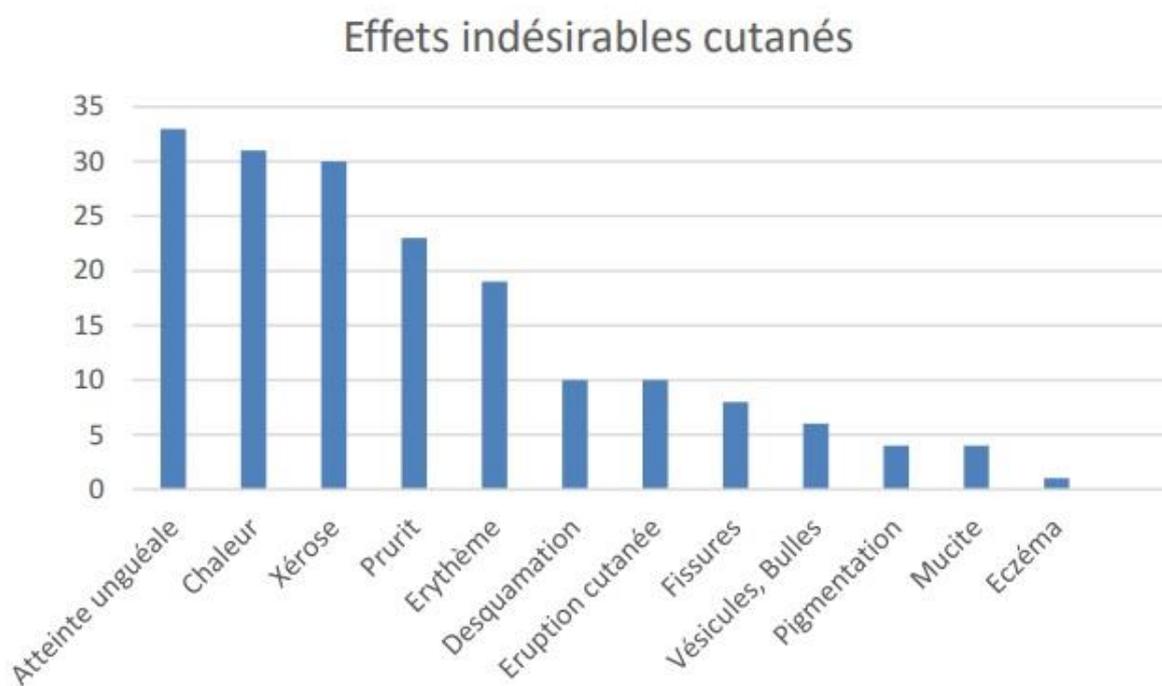


Figure 40. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, tous grades confondus (n =91)

Les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus et toutes thérapies confondus, chez les femmes atteintes d'un cancer du

sein étaient l'atteinte unguéale (36,3 %), la chaleur (34,1 %) et la xérose (33 %). Le prurit et l'érythème faisaient aussi partie des effets indésirables souvent rencontrés avec un taux de 25,3 % et 20,9 % respectivement.

Tableau 34. Score de qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein

DLQI	Nombre de patients (sur 91)
0 – 1	65 (71,4%)
2 – 5	14 (15,4%)
6 – 10	7 (7,7%)
11 – 20	2 (2,2%)
21 – 30	0

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, 3 patientes (3,3 %) n'avaient pas répondu à ce test.

Au total, 71,4 % des patientes n'avaient eu aucun impact sur leur qualité de vie durant les sept derniers jours. 15,4 % des patientes avaient eu un faible impact sur leur qualité de vie alors que 7,7 % et 2,2 % des patientes avaient eu respectivement un effet modéré et important sur leur qualité de vie.

3.7.Focus sur les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante

Tableau 35. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante, tous grades confondus

Effets indésirables	Nombre de patientes (sur 46) rapportant cet effet indésirable
Prurit	11 (23,9%)
Erythème	12 (26,1%)
Chaleur	13 (28,3%)
Eruption cutanée	7 (15,2%)
Vésicules, Bulles	1 (2,2%)
Xérose	16 (34,8%)
Desquamation	4 (8,7%)
Eczéma	1 (2,2%)

Fissures	2 (4,3%)
Pigmentation	2 (4,3%)
Atteinte unguéale	16 (34,8%)
Mucite	2 (4,3%)

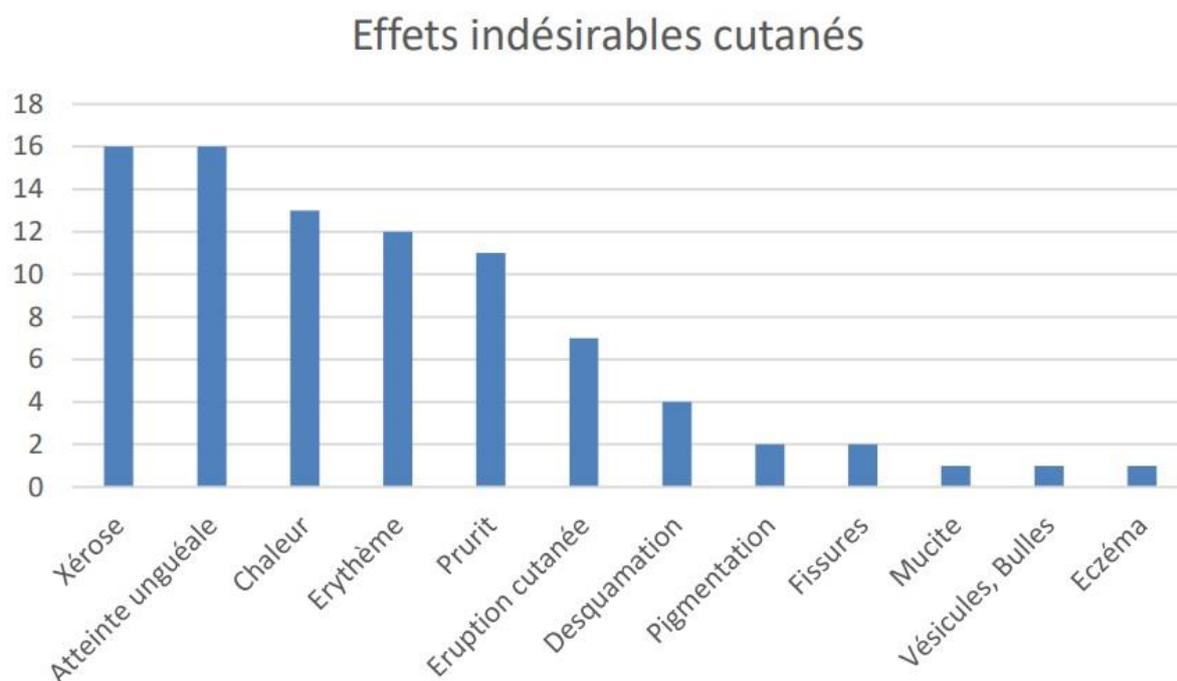


Figure 41. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante (n =46)

Les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus et toutes thérapies confondues, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante étaient l'atteinte unguéale (34,8 %), la xérose (34,8 %) et la chaleur (28,3 %). L'érythème et le prurit faisaient aussi partie des effets indésirables souvent rencontrés avec un taux de 26,1 % et 23,9 % respectivement.

Tableau 36. Score de qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante

DLQI	Nombre de patients (sur 46)
0 – 1	34 (73,9%)
2 – 5	6 (13%)
6 – 10	3 (6,5%)
11 – 20	1 (2,2%)
21 – 30	0

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante, 2 patientes (4,3 %) n'avaient pas répondu à ce test.

Au total, 73,9 % des patientes n'avaient eu aucun impact sur leur qualité de vie durant les sept derniers jours. 13 % des patientes avaient eu un faible impact sur leur qualité de vie alors que 6,5 % et 2,2 % des patientes avaient eu respectivement un effet modéré et important sur leur qualité de vie.

Tableau 37. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et sous paclitaxel, tous grades confondus

Effets indésirables	Nombre de patientes (sur 10) rapportant cet effet indésirable avec cures ≤ 3	Nombre de patientes (sur 22) rapportant cet effet indésirable avec cures > 3	p*
Prurit	2 (20%)	7 (31,8%)	0,68
Erythème	0	7 (31,8%)	0,07
Chaleur	2 (20%)	7 (31,8%)	0,68
Eruption cutanée	0	2 (9,1%)	-
Vésicules, Bulles	0	0	-
Xérose	0	11 (50%)	0,006
Desquamation	1 (10%)	3 (13,6%)	-
Eczéma	0	1 (4,5%)	-
Fissures	0	1 (4,5%)	-
Pigmentation	0	1 (4,5%)	-
Atteinte unguéale	0	10 (45,5%)	0,01
Mucite	0	1 (4,5%)	-

*Test de Fisher bilatéral avec risque α de 5 %

Chez les patientes ayant réalisées 3 cures ou moins, les effets indésirables cutanés rapportés, tous grades confondus, étaient le prurit (20%), la chaleur (20%) et la desquamation (10%). Les autres effets indésirables n'étant pas ressentis.

Chez les patientes ayant réalisées plus de 3 cures, les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus, étaient la xérose (50%), l'atteinte unguéale (45,5%) et de manière égale, le prurit, l'érythème et la chaleur (31,8%).

Il existe une différence statistiquement significative concernant la xérose ($p = 0,006$) et l'atteinte unguéale ($p = 0,01$). Cela signifie que pour ces femmes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante avec un traitement par paclitaxel, il y a statistiquement plus de risque de survenue d'une xérose et d'une atteinte unguéale après 3 cures.

Tableau 38. Effets indésirables rapportés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et sous paclitaxel, tous grades confondus

Effets indésirables	Nombre de patientes (sur 18) rapportant cet effet indésirable avec âge ≤ 59 ans	Nombre de patientes (sur 14) rapportant cet effet indésirable avec âge > 59 ans	p*
Prurit	6 (33,3%)	3 (21,4%)	0,69
Erythème	1 (5,6%)	6 (42,9%)	0,026
Chaleur	7 (38,9%)	2 (14,3%)	0,23
Eruption cutanée	1 (5,6%)	1 (7,1%)	-
Vésicules, Bulles	0	0	-
Xérose	7 (38,9%)	4 (28,6%)	0,71
Desquamation	3 (16,7%)	1 (7,1%)	0,61
Eczéma	1 (5,6%)	0	-
Fissures	0	1 (7,1%)	0,44
Pigmentation	0	1 (7,1%)	0,44
Atteinte unguéale	8 (44,4%)	2 (14,3%)	0,12
Mucite	1 (5,6%)	0	-

*Test de Fisher bilatéral avec risque α de 5 %

Chez les patientes ayant 59 ans ou moins, les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus, étaient l'atteinte unguéale (44,4%), la xérose (38,9%) et la chaleur (38,9%). Le prurit est un effet relativement présent (33,3%).

Chez les patientes ayant plus de 59 ans, les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus, étaient l'érythème (42,9%), la xérose (28,6%) et le prurit (21,4%).

Il existe une différence statistiquement significative concernant l'érythème ($p = 0,026$). Cela signifie que pour ces femmes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante avec un traitement par paclitaxel, il y a statistiquement plus de risque de survenue d'un érythème après l'âge de 59 ans.

4. Discussion

Notre étude s'intéresse à des données de vie réelle, à la qualité de vie des patients et aux effets indésirables cutanés recensés, par auto-évaluation.

Dans la population générale ($n = 120$), tout comme dans la population atteinte d'un cancer du sein, quel que soit son stade, ou les cancers du sein en situation adjuvante, les trois premiers effets indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés étaient, tous grades confondus, la **xérose**, **l'atteinte unguéale** et la **chaleur**.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante, on observait une différence statistiquement significative concernant la xérose ($p = 0,006$) et l'atteinte unguéale ($p = 0,01$) chez les patientes ayant reçu moins de trois cures ou trois cures, par rapport aux patientes ayant reçu plus de trois cures.

On observait également une différence significative concernant l'érythème ($p = 0,026$) chez ces patientes lorsqu'elles avaient 59 ans ou moins par rapport aux plus de 59 ans.

A noter que cette analyse statistique est une analyse univariée et ne prend pas en compte d'éventuels facteurs de confusion.

Dans la population générale ainsi que chez patientes atteintes d'un cancer du sein, environ 70 % des patients ne rapportaient aucun impact sur leur qualité de vie durant les sept derniers jours.

Le DLQI n'est peut-être pas, dans cette situation, un bon reflet de l'impact sur la qualité de vie. En effet, il ne prend en compte que les sept derniers jours. Dans notre population, plusieurs cures ont lieu toutes les trois semaines. Il est possible que l'impact sur la qualité de vie chez ces patients ait lieu dans les deux premières semaines.

On remarque que 88 % des patients avaient été informés de ces effets indésirables cutanés par leur oncologue, alors que seulement 28 % des pharmaciens discutaient de ces effets et apportaient des conseils à ces patients.

Concernant les limites de l'étude :

- C'est une étude monocentrique (Centre Henri Becquerel), rétrospective (analyse *a posteriori*).
- Il existe un biais de sélection : biais du volontariat.
- Il existe aussi un biais de classement : biais de mémorisation.
- Les cancers du sein métastatiques n'ont pas été analysés statistiquement car les lignes de traitements précédentes ne sont pas connues. Il en est de même pour les cancers du sein néo-adjuvants, trop peu nombreux pour réaliser une analyse statistique.
- Il n'a pas été possible d'obtenir une population suffisante de patients traités par anti-EGFR (n = 3). En effet, les thérapies ciblées reçues étaient essentiellement le trastuzumab, peu pourvoyeur d'effets indésirables cutanés.
- L'immunothérapie n'a pu être évaluée du fait de l'absence de ce type de thérapie dans notre population.
- Le questionnaire a été distribué pendant la période où l'utilisation du docétaxel avait été suspendue compte tenu du risque d'entéocolite neutropénique.
Les 3 cures de docétaxel (toutes les 3 semaines) avaient été remplacées par 9 cures de paclitaxel (une fois par semaine), ce qui n'est pas représentatif des protocoles actuels.
- Pendant notre étude, le FEC 100 était utilisé.

Depuis la distribution de ce questionnaire fin 2017, le nouveau protocole au Centre Henri Becquerel, pour les patients atteintes d'un cancer du sein en prise en charge adjuvante est : 3 cures de EC 100 suivies de 3 cures de docétaxel.

Le paclitaxel apparait être mieux toléré d'un point de vue cutané, il est possible que dans ce contexte, notre questionnaire sous-estime l'incidence actuelle de ces effets.

Au vu de notre étude, il parait être intéressant de renforcer l'information et les conseils médicaux concernant la xérose et l'atteinte unguéale après 3 cures de taxol hebdomadaires, chez les patients atteintes du cancer du sein en situation adjuvante. Chez ces patientes de plus de 59 ans, les sensibiliser à l'érythème aussi parait important.

Concernant les fiches d'aides à la prise en charge pour le pharmacien et le patient et les applications mobiles :

De nombreux outils aident le pharmacien d'officine pour conseiller au mieux ses patients.

Des fiches conseils peuvent être distribuées aux patients afin de les aider au mieux dans la gestion de leur traitement :

- OMEDIT (Observatoire du médicament, des dispositifs et de l'innovation thérapeutique) : l'OMEDIT de Normandie élabore des fiches de bon usage des chimiothérapies par voie orale à destination des professionnels de santé mais aussi des patients (annexe VII et VIII). Ces fiches peuvent avoir été réalisées par l'INCa.
- SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique, Oncolien® : cette société savante propose des fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux, destinées aux professionnels de santé, mais aussi des fiches destinées aux patients (annexe IX).
- Fiches fournies par les laboratoires dermatologiques (annexe X).

Le pharmacien d'officine peut aussi conseiller des applications gratuites pour les patients atteints de cancer, tels que :

- « *La vie autour* » : pour trouver les associations de soins de support à proximité du patient, par Pfizer (créé en 2015) et en collaboration avec l'Afsos
- « *Mon carnet de santé Cancer du sein* » : pour gérer au quotidien la maladie et les effets secondaires des traitements, par Teva (créé en 2015) et élaboré avec

l'association Europa Dona et le Pr Zelek, oncologue (Assistant publique Hôpitaux Paris). Les contenus sont sourcés INCa

- « *Fiches Info Patients* » : on peut retrouver de nombreuses informations médicales sur différents cancers, par Roche (créé en 2016)

Concernant le Dossier Médical Partagé :

La généralisation du Dossier Médical Partagé (DMP) annoncée par le ministère des Solidarité et de la Santé sur l'ensemble du territoire a eu lieu en novembre 2018. Le Dossier Pharmaceutique (DP) et le DMP continuent de coexister et sont complémentaires. Le DMP ne se substitue pas au DP et le pharmacien a toujours l'obligation de l'alimenter (53). Le DMP est un outil de coordination qui, à ce titre, comprend les informations extraites des « dossiers patients » des professionnels de santé qui sont utiles à un suivi coordonné (54).

Le DP est un outil de coordination entre pharmaciens. Il contient des informations concernant les médicaments dispensés, prescrits ou non, remboursés ou non. Ces informations apparaissent instantanément dans le dossier patient.

Le DMP vise à améliorer la coordination, la qualité et la continuité des soins entre tous les professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital ou en Ehpad (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). Chaque professionnel de santé, que ce soit lors d'une consultation ou en situation d'urgence, dispose ainsi d'une information plus complète que son seul dossier patient (54).

Chaque personne bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale, majeure ou mineure, peut disposer d'un DMP. La création d'un DMP n'est possible qu'avec le consentement du patient et seuls les professionnels de santé qu'il a autorisés à le faire, peuvent le consulter et l'alimenter (54). Dès la création de son DMP et à tout moment, le patient peut décider s'il consent ou non à la consultation de son DMP en situation d'urgence ; il peut aussi désigner le ou les professionnels de santé qui n'auront pas accès à son DMP (ces décisions sont réversibles) (54)

Le DMP contient des informations de santé (historique de soins, résultats d'examens, antécédents médicaux...) et seules les données concernant les médicaments remboursés figurent dans le DMP. Ces informations apparaissent dans le DMP une fois le médicament remboursé par les différentes caisses. Il est donc nécessaire de continuer à alimenter le DP. (53).

Les pharmaciens sont appelés à jouer un rôle essentiel dans le déploiement de ce service en tant qu'acteurs de proximité et tiers de confiance (54).

A terme, les données du DP devraient alimenter le DMP (Art. L1111-23 du CSP). Le DMP, seul service qui permet de retrouver l'ensemble des informations médicales du patient, renforce ainsi les liens entre les acteurs de la santé et constitue un outil précieux dans le cadre de l'accompagnement pharmaceutique (54)

Ainsi, le pharmacien peut, s'il est autorisé, avoir accès au dossier médical du patient avec les soins réalisés, les traitements anticancéreux délivrés et adapter son conseil selon le type de thérapie administré. Il pourra, selon le type d'anticancéreux administré, anticiper les éventuels effets indésirables cutanés (et d'autres types), affiner ses conseils et proposer une prévention adaptée au patient.

Concernant l'éducation thérapeutique du patient (ETP) :

Au vu de la multiplicité des chimiothérapies par voie orale et de leur accessibilité de plus en plus fréquente en officine, les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer important en ce qui concerne l'éducation thérapeutique du patient traité par anticancéreux, par voie orale notamment.

L'ETP vise à permettre au patient de s'approprier et conserver des savoirs et des compétences, de renforcer l'autonomie du patient dans la prise en charge de sa maladie et de répondre aux besoins et aux attentes du patient. L'ETP aide le patient à mieux vivre au quotidien avec sa maladie, à collaborer avec les soignants, à maintenir ou améliorer sa qualité de vie, à devenir acteur de sa prise en charge et à être en sécurité et en confiance avec ses traitements.

L'ETP ne se substitue pas à la prise en charge habituelle (information patient, soins de supports, consultations d'annonce...) mais intervient en complément. C'est apprendre au patient à prendre soin de lui-même.

Cette démarche éducative peut être entreprise par le pharmacien d'officine qui a les outils nécessaires pour aider à la prévention et la gestion des effets secondaires cutanés.

VI. Conclusion

Le pharmacien d'officine peut être amené à être aux premières loges concernant la survenue des effets indésirables cutanés des patients ayant un traitement anticancéreux.

La loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, nommée la loi HPST, portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, vise à réformer « l'organisation sanitaire pour garantir l'accès aux soins de qualité pour tout le territoire, mieux répondre aux besoins de santé de la population et faciliter la vie des patients dans le parcours de soins ».

Le pharmacien d'officine doit savoir maîtriser la qualité de la dispensation des anticancéreux, éduquer au bon usage des médicaments, repérer, conseiller ou orienter vers le prescripteur dès l'apparition des effets indésirables éventuels.

De par sa proximité avec les patients, il peut échanger avec eux sur leur ressenti ou leurs interrogations.

De nouvelles thérapies anticancéreuses arrivent peu à peu en officine et sortent de la réserve hospitalière : le pharmacien a donc un rôle à jouer concernant les éventuelles interactions médicamenteuses (avec les traitements anticoagulants par exemple) qu'il peut détecter grâce à son accès à l'ensemble des thérapeutiques du patient (DP ou DMP).

Table des annexes

Annexe I : Exemple de classification et de prise en charge des rougeurs cutanées, selon Haanen et al., 2017 + schéma du calcul de la surface corporelle atteinte

Annexe II : Echelle de classification CTCAE version 5.0 (27 novembre 2017), d'après le *National Cancer Institute*

Annexe III : Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main-pied, à destination des professionnels de santé, par l'Omedit de Bretagne et Pays de la Loire (20 mars 2018)

Annexe IV : Grille d'évaluation de l'état de la bouche, Centre Médical Université Nebraska à Buffalo, testé par J. Eilers + interprétation

Annexe V : Questionnaire distribué pour l'étude + DLQI

Annexe VI : Classification des dermocorticoïdes, d'après le Vidal 2018

Annexe VII : Exemple Fiche conseil professionnel de santé, par l'OMEDIT Normandie

Annexe VIII : Exemple Fiche conseil patient, par l'OMEDIT Normandie

Annexe IX : Exemple fiche patient, par la SFPO

Annexe X : Fiche d'aide au pharmacien, par le laboratoire dermatologique La Roche Posay

Annexe I

Exemple de classification et de prise en charge des rougeurs cutanées, selon Haanen et al.,
2017

- **1^{er} degré** : les rougeurs recouvrent moins de 10 % de la SC (surface corporelle) avec ou sans symptômes.
 - **Prise en charge** : pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle peut être poursuivi.
- **2^{ème} degré** : les rougeurs recouvrent 10 % – 30 % de la SC avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à vivre normalement.
 - **Prise en charge** : idem prise en charge 1^{er} degré.
Les mesures à prendre soi-même en cas de symptômes de 1^{er}/2^{ème} degré (légers à modérés) sont les suivantes : éviter tout contact avec des irritants cutanés ainsi que l'exposition au soleil
- **3^{ème} degré** : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la SC avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à prendre soin de lui-même.
 - **Prise en charge** : pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique, plus corticoïdes par voie intraveineuse ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle sera suspendu mais pourra reprendre si les symptômes passent au 1er degré ou au 2e degré léger.
- **4^{ème} degré** : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la SC avec infection ou autres complications, nécessitant l'hospitalisation au sein d'une unité de soins intensifs.
 - **Prise en charge** : corticoïdes par voie intraveineuse et consultation urgente d'un spécialiste ; le traitement par inhibiteurs de points de contrôle doit être définitivement interrompu.

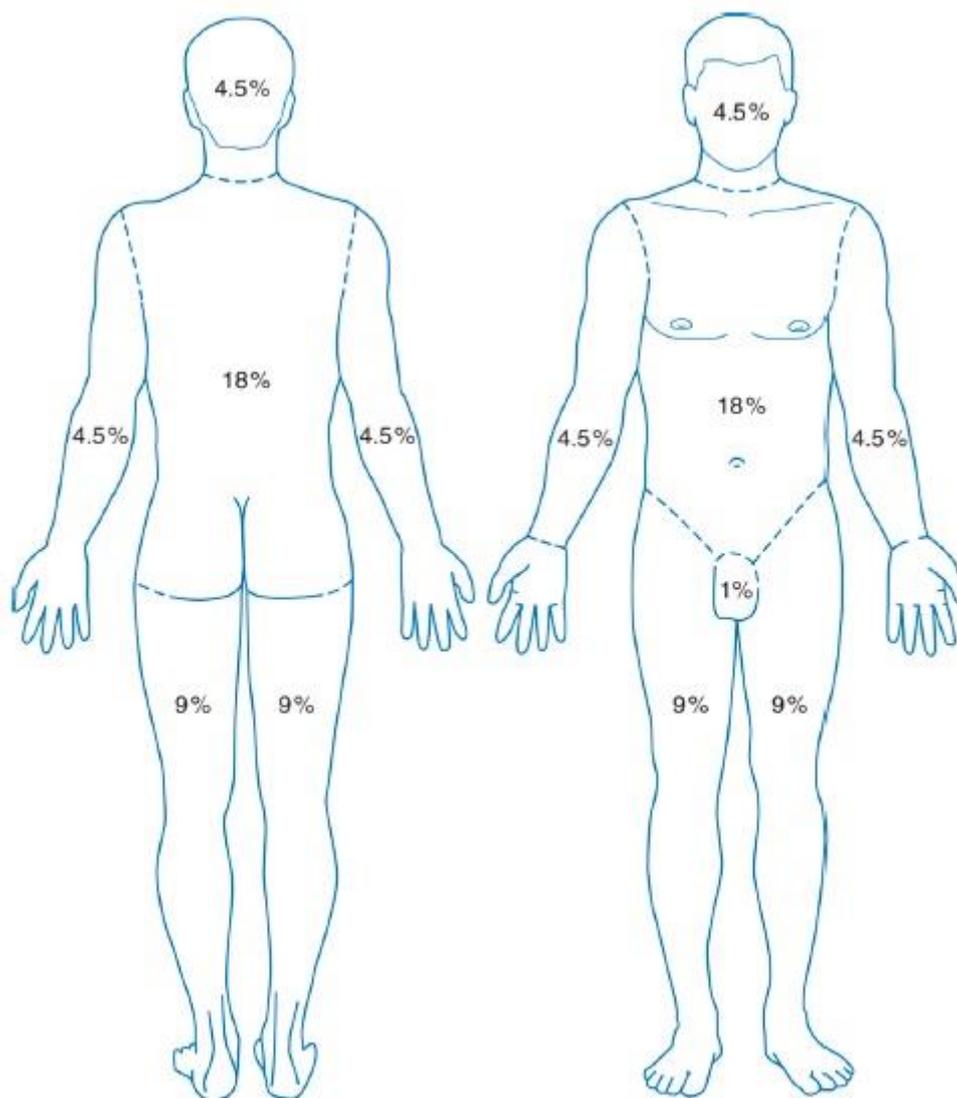


Figure 42 Diagramme indiquant comment les médecins calculent la surface corporelle lors de la classification du degré de rougeurs provoquées par un traitement à base d'inhibiteurs de points de contrôle (27)

Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

Annexe II

Echelle de classification CTCAE version 5.0

(27 novembre 2017)

D'après le *National Cancer Institute*

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecia	Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a decrease in density of hair compared to normal for a given individual at a given age and body location. Navigational Note: -					
Body odor	Mild odor; physician intervention not indicated; self care interventions	Pronounced odor; psychosocial impact; patient seeks medical intervention	-	-	-
Definition: A disorder characterized by an abnormal body smell resulting from the growth of bacteria on the body. Navigational Note: -					
Bullous dermatitis	Asymptomatic; blisters covering <10% BSA	Blisters covering 10 - 30% BSA; painful blisters; limiting instrumental ADL	Blisters covering >30% BSA; limiting self care ADL	Blisters covering >30% BSA; associated with fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the skin characterized by the presence of bullae which are filled with fluid. Navigational Note: If infectious, consider infections and infestations: Rash pustular or other site-specific infections and infestations term.					
Dry skin	Covering <10% BSA and no associated erythema or pruritus	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated with pruritus; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by flaky and dull skin; the pores are generally fine, the texture is a papery thin texture. Navigational Note: -					
Eczema	Asymptomatic or mild symptoms; additional medical intervention over baseline not indicated	Moderate; topical or oral intervention indicated; additional medical intervention over baseline indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; IV intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by skin which becomes itchy, red, inflamed, crusty, thick, scaly, and/or forms blisters. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Erythema multiforme	Target lesions covering <10% BSA and not associated with skin tenderness	Target lesions covering 10 - 30% BSA and associated with skin tenderness	Target lesions covering >30% BSA and associated with oral or genital erosions	Target lesions covering >30% BSA; associated with fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by target lesions (a pink-red ring around a pale center).					
Navigational Note: -					
Erythroderma	-	Erythema covering >90% BSA without associated symptoms; limiting instrumental ADL	Erythema covering >90% BSA with associated symptoms (e.g., pruritus or tenderness); limiting self care ADL	Erythema covering >90% BSA with associated fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by generalized inflammatory erythema and exfoliation. The inflammatory process involves > 90% of the body surface area.					
Navigational Note: -					
Fat atrophy	Covering <10% BSA and asymptomatic	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or tenderness; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA; associated with erythema or tenderness; limiting self-care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by shrinking of adipose tissue.					
Navigational Note: -					
Hair color changes	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by change in hair color or loss of normal pigmentation.					
Navigational Note: -					
Hair texture abnormal	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the way the hair feels.					
Navigational Note: -					
Hirsutism	In women, increase in length, thickness or density of hair in a male distribution that the patient is able to camouflage by periodic shaving, bleaching, or removal of hair	In women, increase in length, thickness or density of hair in a male distribution that requires daily shaving or consistent destructive means of hair removal to camouflage; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of excess hair growth in women in anatomic sites where growth is considered to be a secondary male characteristic and under androgen control (beard, moustache, chest, abdomen).					
Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hyperhidrosis	Limited to one site (palms, soles, or axillae); self care interventions	Involving >1 site; patient seeks medical intervention; associated with psychosocial impact	Associated with electrolyte/hemodynamic imbalance	-	-
Definition: A disorder characterized by excessive sweating. Navigational Note: Synonym: Night sweats, diaphoresis					
Hyperkeratosis	Present	-	Limiting self-care ADLs	-	-
Definition: A disorder characterized by a thickening of the outer layer of the skin. Navigational Note: -					
Hypertrichosis	Increase in length, thickness or density of hair that the patient is either able to camouflage by periodic shaving or removal of hairs or is not concerned enough about the overgrowth to use any form of hair removal	Increase in length, thickness or density of hair at least on the usual exposed areas of the body [face (not limited to beard/moustache area) plus/minus arms] that requires frequent shaving or use of destructive means of hair removal to camouflage; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by hair density or length beyond the accepted limits of normal in a particular body region, for a particular age or race. Navigational Note: -					
Hypohidrosis	-	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Increase in body temperature; limiting self care ADL	Heat stroke	Death
Definition: A disorder characterized by reduced sweating. Navigational Note: -					
Lipohypertrophy	Asymptomatic and covering <10% BSA	Covering 10 - 30% BSA and associated tenderness; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated tenderness and narcotics or NSAIDs indicated; lipohypertrophy; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by hypertrophy of the subcutaneous adipose tissue at the site of multiple subcutaneous injections of insulin. Navigational Note: -					
Nail changes	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the nails. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nail discoloration	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the color of the nail plate. Navigational Note: -					
Nail loss	Asymptomatic separation of the nail bed from the nail plate or nail loss	Symptomatic separation of the nail bed from the nail plate or nail loss; limiting instrumental ADL	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of all or a portion of the nail. Navigational Note: -					
Nail ridging	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by vertical or horizontal ridges on the nails. Navigational Note: -					
Pain of skin	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin. Navigational Note: -					
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet. Also known as Hand-Foot Syndrome. Navigational Note: -					
Photosensitivity	Painless erythema and erythema covering <10% BSA	Tender erythema covering 10 - 30% BSA	Erythema covering >30% BSA and erythema with blistering; photosensitivity; oral corticosteroid therapy indicated; pain control indicated (e.g., narcotics or NSAIDs)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in sensitivity of the skin to light. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pruritus	Mild or localized; topical intervention indicated	Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL	Widespread and constant; limiting self care ADL or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an intense itching sensation.					
Navigational Note: -					
Purpura	Combined area of lesions covering <10% BSA	Combined area of lesions covering 10 - 30% BSA; bleeding with trauma	Combined area of lesions covering >30% BSA; spontaneous bleeding	-	-
Definition: A disorder characterized by hemorrhagic areas of the skin and mucous membrane. Newer lesions appear reddish in color. Older lesions are usually a darker purple color and eventually become a brownish-yellow color.					
Navigational Note: -					
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10 - 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL; papules and/or pustules covering > 30% BSA with or without mild symptoms	Papules and/or pustules covering >30% BSA with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL; associated with oral superinfection with oral antibiotics indicated	Life-threatening consequences: papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back.					
Navigational Note: -					
Rash maculo-papular	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10 - 30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental ADL; rash covering > 30% BSA with or without mild symptoms	Macules/papules covering >30% BSA with moderate or severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of macules (flat) and papules (elevated). Also known as morbilliform rash, it is one of the most common cutaneous adverse events, frequently affecting the upper trunk, spreading centripetally and associated with pruritus.					
Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Scalp pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin covering the top and the back of the head.					
Navigational Note: -					
Skin atrophy	Covering <10% BSA; associated with telangiectasias or changes in skin color	Covering 10 - 30% BSA; associated with striae or adnexal structure loss	Covering >30% BSA; associated with ulceration	-	-
Definition: A disorder characterized by the degeneration and thinning of the epidermis and dermis.					
Navigational Note: -					
Skin hyperpigmentation	Hyperpigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hyperpigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by darkening of the skin due to excessive melanin deposition.					
Navigational Note: -					
Skin hypopigmentation	Hypopigmentation or depigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hypopigmentation or depigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of skin pigment (e.g., vitiligo).					
Navigational Note: -					
Skin induration	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to pinch slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding	Death
Definition: A disorder characterized by an area of hardness in the skin.					
Navigational Note: -					
Skin ulceration	Combined area of ulcers <1 cm; nonblanchable erythema of intact skin with associated warmth or edema	Combined area of ulcers 1 - 2 cm; partial thickness skin loss involving skin or subcutaneous fat	Combined area of ulcers >2 cm; full-thickness skin loss involving damage to or necrosis of subcutaneous tissue that may extend down to fascia	Any size ulcer with extensive destruction, tissue necrosis, or damage to muscle, bone, or supporting structures with or without full thickness skin loss	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the skin.					
Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Stevens-Johnson syndrome	-	-	Skin sloughing covering <10% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment, and mucous membrane detachment)	Skin sloughing covering 10 - 30% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment and mucous membrane detachment)	Death
Definition: A disorder characterized by less than 10% total body skin area separation of dermis. The syndrome is thought to be a hypersensitivity complex affecting the skin and the mucous membranes.					
Navigational Note: -					
Subcutaneous emphysema	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by air in the subcutaneous tissue.					
Navigational Note: -					
Telangiectasia	Telangiectasias covering <10% BSA	Telangiectasias covering >=10% BSA; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by local dilatation of small vessels resulting in red discoloration of the skin or mucous membranes.					
Navigational Note: -					
Toxic epidermal necrolysis	-	-	-	Skin sloughing covering >=30% BSA with associated symptoms (e.g., erythema, purpura, or epidermal detachment)	Death
Definition: A disorder characterized by greater than 30% total body skin area separation of dermis. The syndrome is thought to be a hypersensitivity complex affecting the skin and the mucous membranes.					
Navigational Note: -					
Urticaria	Urticarial lesions covering <10% BSA; topical intervention indicated	Urticarial lesions covering 30% BSA; oral intervention indicated	Urticarial lesions covering >30% BSA; IV intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an itchy skin eruption characterized by wheals with pale interiors and well-defined red margins.					
Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: - Navigational Note: -					

Annexe III

Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main-pied, à destination des professionnels de santé, par l'Omedit de Bretagne et Pays de la Loire (20 mars 2018)



FICHE D'AIDE A LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MAIN PIED

A destination des professionnels de santé

V 2003 2018

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- **Anti VEGF** : Sunitinib, pazopanib, sorafenib...
- **Anti HER2** : lapatinib...
- **Fluoropyrimidines** : capécitabine...

QUESTIONS A POSER AU PATIENT POUR EVALUER LE RISQUE DE TOXICITE

- Quels sont vos loisirs ? (jardinage, sport, musique, utilisation téléphone ou tablette...)
- Quel type de chaussures et chaussettes portez-vous ?
- Utilisez-vous une canne pour vos déplacements ?
- Quelles sont vos pratiques quotidiennes concernant votre hygiène palmo-plantaire ?

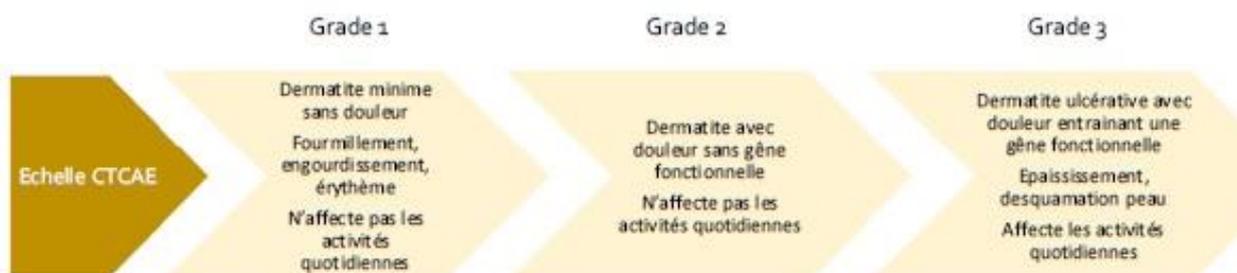
SIGNES CLINIQUES

Erythème palmoplantaire et œdème évoluant vers une hyperkératose au niveau des points de pression ou de frottements.

Apparaît en 2 à 3 semaines après l'instauration du traitement, dose dépendant, réversible à l'arrêt du traitement.



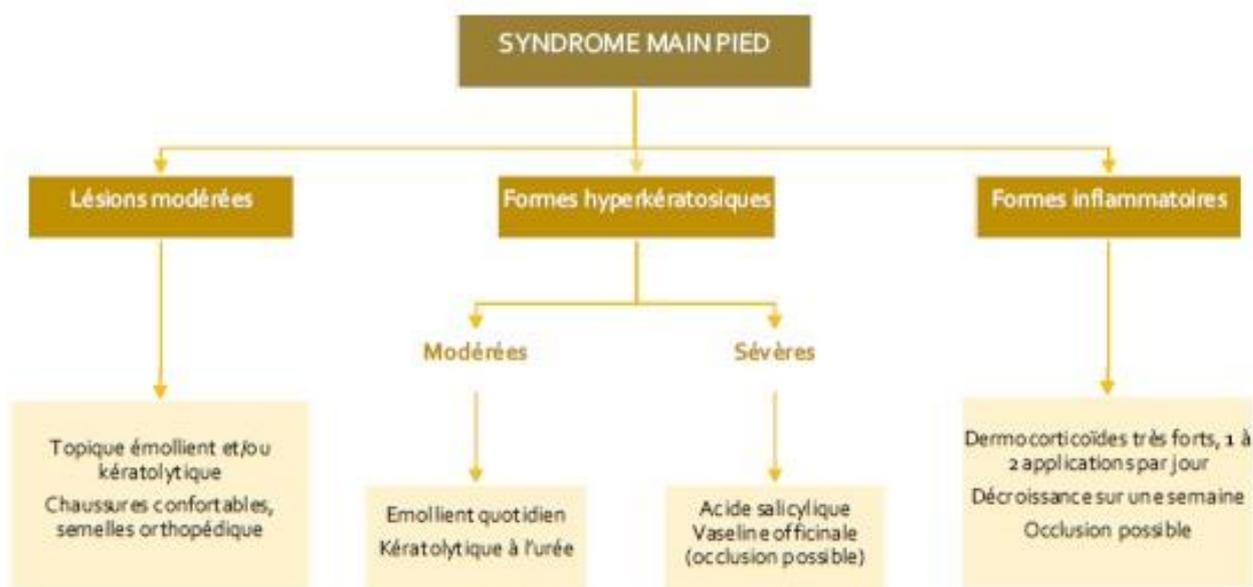
EVALUATION DU SYNDROME MAIN PIED



PREVENTION

- Toilette avec un savon surgras, rinçage à l'eau fraîche, séchage par tamponnement sans frotter
- Chaussettes en coton, chaussures larges, semelle orthopédique pour répartir le poids du corps
- Eviter le soleil, exposition à la chaleur, station debout et marche prolongées
- Eviter les travaux irritants pour les mains ainsi que les pansements adhésifs
- **Hydratation** plusieurs fois par jour : glycerol vaseline paraffine, baume lipikar AP...
- Soins de pédicure si hyperkératose préexistante

ALGORITHME DECISIONNEL



En cas de forme hyperkératosique et inflammatoire concomitante : alterner les traitements un jour sur 2 et veiller à ne pas appliquer les produits kératolytiques sur les parties inflammatoires.

TRAITEMENT

GRADE 2

Diminuer la posologie de 50% pendant 15 jours puis reprise à pleine dose si possible

GRADE 3

Arrêt du traitement pendant 7 jours puis reprise à demi dose pendant 15 jours puis reprise à pleine dose si possible

SOURCES et REMERCIEMENTS

- Yolaine Gales (thèse pharmacie) Sophie Potin CHU Rennes. Amélie Wairy (thèse Pharmacie) Claude Bertrand E Marquis Rennes
- Prise en charge du syndrome main pied induit par sunitinib et sorafenib, AFSOS
- Réseau Onco Poitou Charentes, Prise en charge des atteintes cutanéomuqueuses du patient suivi en oncologie
- Effets secondaires cutanés des anti EGFR, Sébastien Barbarot, Dermatologie, CHU Nantes
- Toxicité cutanée des thérapies ciblées utilisées en cancérologie, L Damiens, dermatologie, C Alleaume, oncologie, 25/09/2009
- Onconews
- Thécitox

Remerciements : CH Cholet, CH St Brieuc, Clinique mutualiste Estuaire St Nazaire, Centre E Marquis Rennes, Centre Jean Bernard Le Mans

Annexe IV

Grille d'évaluation de l'état de la bouche, Centre Médical Université Nebraska à Buffalo,
testé par J. Eilers

Grille OAG (Oral Assessment Guide*)

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération			Score
			1	2	3	
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler	
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition	
Les lèvres	Le regard et la palpation	Observer	Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements	
La langue	Le regard et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose et humide, présence des papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursouflée	
La salive et la langue	L'observation et la langue	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente	
Les muqueuses	Le regard	Observer l'apparence des tissus	Roses et humides	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches pas d'ulcération	Ulcérations et/ou saignements	
Les gencives	Le regard et la langue	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, oedémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions	
Les dents	Le regard	Observer l'apparence des dents et l'ensemble de la dentition	Propres et sans débris	Plaques et débris localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et les dents abîmées	
TOTAL						.../24

*Grille d'évaluation de l'état de la bouche développée par le centre médical de l'Université du Nebraska à Buffalo et testée par J. Eilers.

Interprétation grille OAG (41)

La grille proposée comprend des graduations de 1 à 3.

Le score est obtenu en faisant la somme des différents items. Un score normal (bouche normale) est donc de 8 et le score le plus élevé (bouche très atteinte) de 24.

Un choix des items est à réaliser en fonction de l'état du malade. Par exemple, chez un malade inconscient, on ne gardera pas les indicateurs concernant la voix, la déglutition et la salive. En fonction du résultat, le type de soin (préventif, curatif) et le rythme de réalisation (2, 3, 4 fois ou plus par jour) sont déterminés.

Annexe V

Questionnaire distribué pour l'étude + DLQI



Questionnaire à destination des patients

« La prise en charge des effets indésirables cutanés sous chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie et/ou radiothérapie »

Par Julia MAHIEU, étudiante en 6^{ème} année de pharmacie

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Numéro de dossier :
- Date du jour :

Merci de cocher la ou les case(s) appropriée(s) :

1) Connaissez-vous le nom de votre traitement anticancéreux ?

Oui Non

Nom de ma thérapie :

2) Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

.....

3) Avez-vous rencontré des manifestations cutanées depuis la prise de ce traitement ?

Oui : Non

Démangeaisons

Rougeurs

Chaleur

Boutons : Petits boutons Boutons contenant du pus

Vésicules / cloques / bulles

Sécheresse

Peau qui pèle

Eczéma

Fissures

Hyperpigmentation, tâches

Autre(s) :

4) Votre médecin (oncologue, radiothérapeute...) vous a-t-il prévenu de ces effets indésirables cutanés ?

Oui Non

Veillez tourner la page s.v.p.

Si oui, que vous a-t-il proposé comme traitement curatif ou préventif ?

- Crème ou pommade d'un laboratoire. Nom(s) :
- Préparation magistrale (faite par un pharmacien). Composition :
- Produits doux sans savon pour l'hygiène. Nom(s) :
- Protection solaire
- Port de vêtements amples et chaussures souples
- Utilisation d'un fond de teint couvrant
- Rien
- Autres :

5) Avez-vous parlé de ces manifestations cutanées à votre pharmacien ?

- Oui Non

Si oui, que vous a-t-il conseillé ? Utilisation de :

- Crème ou pommade d'un laboratoire. Nom(s) :
- Préparation magistrale (faite par un pharmacien). Composition :
- Produits doux sans savon pour l'hygiène. Nom(s) :
- Protection solaire
- Port de vêtements amples et chaussures souples
- Utilisation d'un fond de teint couvrant
- Rien
- Autres :

6) Avez-vous réalisé des recherches personnelles sur les effets indésirables cutanés ?

- Oui, par l'intermédiaire de : Non
- Proches, famille
 - Internet
 - Livres
 - Fascicule, documentation remis par un professionnel de santé
 - Autres :

7) Avez-vous entrepris un traitement contre ces effets indésirables cutanés, par vos propres moyens ?

- Oui Non

Si oui, de quel(s) type(s) ? (crèmes, protection solaire...)

.....

Toutes les données collectées par le biais de ce questionnaire dans le cadre de ma thèse de fin d'étude resteront confidentielles et seront exploitées de manière anonyme. Merci d'avoir pris le temps d'y répondre.

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le **traitement** que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : _____ (0-30)

Annexe VI

Classification des dermocorticoïdes, d'après le Vidal 2018

Activité anti-inflammatoire	DCI	Nom de spécialité et forme galénique
Très forte (classe I)	Bétaméthasone	DIPROLENE 0,05% pommade
	Clobétasol	CLARELUX 500 µg/g mousse CLOBETASOL 0,05 % crème DERMOVAL 0,05 % crème DERMOVAL gel
Forte (classe II)	Bétaméthasone	BETESIL 2,25 mg emplâtre médicamenteux BETNEVAL 0,1 % crème BETNEVAL 0,1 % pom DIPROSONE 0,05 % crème DIPROSONE 0,05 % lotion DIPROSONE 0,05 % pom
	Chlorquinaldol + diflucortolone	NERISONE C crème
	Désonide	LOCATOP 0,1 % crème
	Diflucortolone	NERISONE 0,1 % crème NERISONE GRAS pom NERISONE pom
	Difluprednate	EPITOPIC 0,05 % crème
	Fluticasone	FLIXOVATE 0,005 % pom FLIXOVATE 0,05 % crème
	Hydrocortisone	EFFICORT HYDROPHILE 0,127 % crème EFFICORT LIPOPHILE 0,127 % crème LOCOID 0,1 % crème LOCOID 0,1 % émuls p appl loc fluide LOCOID crème épaisse LOCOID lotion LOCOID pom
	Modérée (classe III)	Désonide
Faible (classe IV)	Hydrocortisone	APHILAN DEMANGEAISONS 0,5% crème CORTAPAISYL 0,5% crème CORTISEDERMYL 0,5% crème DERMOFENAC 0,5% crème HYDROCORTISONE KERAPHARM 1% crème

Les dermocorticoïdes de classe IV ne sont pas remboursés.

Annexe VII

Exemple Fiche conseil professionnel de santé, par l'OMEDIT Normandie



Présentation et caractéristiques

SUTENT® est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer.

Présentation : comprimé de 12,5mg, 25 mg et 50 mg. Présenté par boîte de 28.

Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants
- Médicament à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible en pharmacie de ville.

Indications

- **Cancer du rein métastatique (MRCC) :** traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques chez l'adulte.
- **Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) :** malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- **Tumeurs neuroendocrines du pancréas,** non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée pour MRCC et GIST :

50 mg, par voie orale, en continu à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives,

suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Posologie pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas :

La dose de Sunitinib recommandée est de 37.5mg, par voie orale, en une prise par jour en continu.

Grossesse, allaitement

Ne pas prendre SUTENT® pendant la grossesse, une contraception efficace est nécessaire. Si ce traitement est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours du traitement, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement déconseillé.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Nausées/ vomissements	Boire entre les repas. Éviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique standard éventuel
Stomatite, mucite	Éviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse très souple, en évitant les dentifrices mentholés. Bains de bouche éventuels.
Diarrhée et constipation	<u>Diarrhée</u> : éviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéiques éventuel en complément d'une réhydratation orale. <u>Constipation</u> : privilégier une alimentation riche en fibres, une bonne hydratation et une activité physique régulière.
Fatigue, hypothyroïdie	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). Recherche d'anémie, de carence en folates ou d'une hypothyroïdie (en moyenne après 5 semaines de traitement). Si TSH anormale: traitement substitutif.
Syndrome main-pied	Éviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Éviter les vêtements et les chaussures trop serrés. Utilisez un savon doux sans parfum. Évitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Éviter les pansements adhésifs. Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Hypertension, thrombose veineuse, troubles cardiaques	Mesure régulière de la TA. Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du Sutent si HTA non contrôlée.
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Limiter les contacts avec les personnes malades. Désinfecter soigneusement toute plaie. Utiliser une brosse à dent souple et éviter les AINS. Surveillance des signes évocateurs d'infection ou d'hémorragies. Une NFS devra être réalisée au début de chaque cycle de traitement. Réduction posologique à voir avec l'oncologue.
Risque d'ostéonécrose de la mâchoire	En cas d'administration artérielle ou concomitante de biphosphonates par voie intraveineuse : soins dentaires avant l'instauration du traitement, éviter les interventions dentaires invasives.
Vertiges, céphalées, neuropathies périphériques, paresthésie, insomnies	Attention lors de l'utilisation de machines ou de véhicules.

autres	Modification de la couleur de peau, des ongles, et des cheveux (réversibles à l'arrêt du traitement). Déshydratation, hypoglycémie, Dyspnée, toux Œdème au niveau oculaire, augmentation des sécrétions lacrymales
--------	---

Surveillance hépatique, du risque de pancréatite et des fonctions rénales.

Interactions médicamenteuses

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4, il peut interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de ce CYP. (*liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ*).

Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un décalage de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin).

Conseils à donner aux patients

⚠ Le SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas avec un grand verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être ouvertes ou broyées.

⚠ Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

⚠ Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.

⚠ Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

⚠ Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

⚠ En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

⚠ Si une prise a été oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituelle prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

⚠ Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

⚠ Contacter rapidement le médecin prescripteur en cas de :

- Signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- Signes d'hémorragie
- Maux de tête inhabituels, sensations de vertiges et de bourdonnements d'oreille...
- Syndrome main-pied.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.



Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.

Sunitinib

SUTENT®

À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines formes de cancers du rein, du pancréas ou de tumeurs gastro-intestinales.

Il est prescrit par un médecin spécialiste en oncologie, en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie.

Il est disponible en pharmacie de ville.

Il est présenté par boîtes de 28 gélules, sous plaquette thermoformée perforée en doses unitaires.

Il existe 3 dosages:

- SUTENT® 12,5 mg
- SUTENT® 25 mg
- SUTENT® 50 mg



Version d'avril 2018
Validée par experts régionaux

Posologie Conseils de prise

Plan de prise

La posologie dépend du thème de cancer. La durée de prescription dépend des associations, du schéma choisi par le prescripteur et des adaptations posologiques. Elle peut donc varier.



Conservez hors de portée des enfants.

A conserver à température ambiante, (<30°C), à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Sunitinib SUTENT®

Quelques conseils

Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors d'un repas. Il se prend à n'importe quel moment de la journée avec un grand verre d'eau. Les gélules ne doivent jamais être ouvertes ni broyées.

Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.

Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.

Ne pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant le traitement.

Prévenez votre médecin en cas d'intervention dentaire importante imprévue.

Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.

En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).

N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

Si vous avez oublié une prise, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Ne pas prendre en cas de grossesse ou d'allaitement. Utilisez une contraception efficace pendant le traitement.

Principaux effets indésirables

	Diarrhées, constipation	Diarrhée: Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Constipation: Privilégiez une alimentation riche en fibres, une bonne hydratation et une activité physique régulière.
	Nausées, vomissements	Buvez entre les repas. Evitez les aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers.
	Fatigue inhabituelle, vertiges	Repos, exercices légers. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin. Attention lors de la conduite.
	Douleurs dans la bouche	Evitez les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse très souple, en évitant les dentifrices mentholés. Bains de bouche sans alcool.
	Pioitement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrés. Utilisez un savon doux. Evitez les travaux irritants pour les mains. Contactez immédiatement votre médecin. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, séchez sans frotter. Crèmes hydratantes sur les zones atteintes
	Maux de tête, palpitations, bourdonnements d'oreille	Mesurez régulièrement votre tension. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limitez la consommation de sel et d'alcool. Contactez votre médecin.
	Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux.
	Saignements (diminution des plaquettes)	Utilisez une brosse à dent souple. Evitez les anti-inflammatoires. Prévenez votre médecin en cas de saignements importants.
	Autres	Modification du goût. Modification de la couleur de peau ou des cheveux réversibles à l'arrêt du traitement. Difficultés à respirer, toux.

Annexe IX

Exemple fiche patient, par la SFPO



**SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®**

Fiche patient
Capécitabine – XELODA®

Qu'est-ce que XELODA®

Description de la molécule	Description
Capécitabine	<p>Comprimé de 150 mg : ovale, pêche clair Comprimés de 500 mg : ovale, rose Des génériques de différentes formes existent.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 20px;">   </div>

Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement a été définie par votre médecin.
 Dans votre cas, elle est de mg/jour soit comprimés de 150 mg et comprimés de 500 mg à prendre 2 fois par jour, (préciser si à prendre en continu ou non).
 A avaler en entier, avec un verre d'eau, sans écraser, couper, croquer ou diluer les comprimés.
 A heure fixe, dans les 30 minutes après le repas
 En cas d'oubli ou de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Posologie - Mode d'administration

2 prises par jour, à heure fixe, dans les 30 minutes après les repas	 30 min   30 min
J1 - J14, reprise à J23 (posologies entre 800 à 1250 mg/m ²)	
En continu (posologie à 625 mg/m ²) D'autres schémas d'administration existent.	

Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament est disponible en pharmacie de ville.
 Son approvisionnement peut nécessiter un délai. Soyez vigilant et anticipez le renouvellement de votre ordonnance.
 Conservez ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Quelles sont les autres informations à connaître ?

Précautions et surveillance :
 La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine, vos fonctions hépatique et rénale) et clinique (électrocardiogramme).

Contraception
 Ce traitement pourrait être nocif pour un enfant à naître. Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation
 La survenue d'interactions entre XELODA® et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc) que vous consommez.
Exemple : Evitez la consommation de compléments riches en folate avec la capécitabine.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables sont possibles. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS

Les plus fréquents	Troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, bouche enflammée (aphtes) Troubles cutanés : inflammation de la paume des mains, de la plante des pieds et des zones de frottement Autres : fatigue, perte de poids
QUAND ALERTER L'ÉQUIPE MÉDICALE?	
Alertez l'équipe médicale dans les conditions suivantes et en l'absence de recommandations médicales spécifiques	Troubles digestifs > En cas de perte de poids importante et/ou rapide > Diarrhées très fréquentes, plus de 4 selles par jour > Douleurs dans la bouche ou aphtes empêchant une alimentation normale > Douleur intense dans le ventre Symptômes évocateurs d'un trouble cardiaque ou d'une phlébite > Essoufflement, palpitations, ou douleurs ou oppression thoracique > Mollet rouge, chaud et douloureux Symptômes évocateurs d'une infection > Température > 38,5 °C > Toux, douleur de gorge, douleur pour uriner, diarrhée avec fièvre
COMMENT PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES?	
Soins de la peau	<i>Sur vos mains et vos pieds</i> : Appliquez une crème ou un lait hydratant et/ou une crème cicatrisante sur les mains et les pieds (sans frotter vigoureusement). <i>Évitez d'exposer vos mains et vos pieds à la chaleur</i> (eau chaude). Évitez les activités qui génèrent des frottements ou des plaies. Évitez le port de vêtements, chaussettes et chaussures trop serrées <i>Corps</i> : Privilégiez pour la toilette un savon doux et un agent hydratant, un séchage par tamponnement. Évitez toute utilisation de produits irritants. <i>Pour se protéger du soleil</i> , utilisez un écran total et évitez les expositions.
Hygiène dentaire	Utilisez une brosse à dent souple, réalisez des bains de bouche au bicarbonate de sodium. Évitez les bains de bouche contenant du menthol ou de l'alcool
Fatigue	Privilégiez des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, jardinage, nage, vélo, sport... Altermes période d'activité et de repos.
Poids	Surveillez régulièrement votre poids en cas de troubles digestifs
COMMENT ADAPTER VOTRE ALIMENTATION?	
Diarrhées	Privilégiez une alimentation pauvre en fibres. Consommez de préférence des féculents, des carottes, des bananes. Évitez de consommer des fruits et légumes crus, des laitages, du café et de l'alcool. Buvez de l'eau de façon abondante
Perte de poids	Privilégiez une alimentation plus calorique et une « alimentation plaisir »
Nausées	Privilégiez une alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, des aliments liquides et froids. Limitez les aliments gras, frits et épicés
Bouche enflammée (aphtes)	Évitez la consommation d'aliments acides ou qui collent et les aliments très salés.

Annexe X

Fiche d'aide au pharmacien, par le laboratoire dermatologique La Roche Posay

ACCOMPAGNEMENT COSMÉTIQUE DES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

	XÉROSE	RADIODERMITE	FOLLICULITE DU VISAGE	FOLLICULITE DU CORPS	SYNDROME MAINS/PIEDS INFLAMMATOIRE	SYNDROME MAINS/PIEDS HYPERKÉRATOSIQUE	ONGLES	PHOTOSENSIBILISATION
RECOMMANDATIONS DERMATO-COSMÉTIQUES	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant, Émollient.</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant non occlusif visage Photo-protection Maquillage correcteur</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant non occlusif visage Photo-protection Maquillage correcteur</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant non occlusif visage Photo-protection Maquillage correcteur</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant Émollient Réparateur cutané</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Hydratant kératolytique contenant 10% d'urée Réparateur cutané</p>	<p>Hygiène Pain surgras Syndet</p> <p>Soins Vernis protecteur Réparateur cutané</p>	<p>Photo-protecteur SPF50+ anti UVB-UVA</p>

SOINS D'ACCOMPAGNEMENT DERMO-COSMÉTIQUES ADAPTÉS AU SERVICE D'UNE QUALITÉ DE VIE AMÉLIORÉE

<p>Hygiène Usage quotidien</p> <ul style="list-style-type: none"> • VISAGE : TOLERIANE DERMO NETTOYANT • CORPS : LIPIKAR SYNET • LIPIKAR PAIN SURGRAS • EAU THERMALE apaisante 	Soins :	<ul style="list-style-type: none"> • Hydratant émollient • VISAGE : TOLERIANE ULTRA • CORPS : LIPIKAR BAUME AP+ ISO UREA LAIT • Réparateur cutané CICAPLAST BAUME B5 	<ul style="list-style-type: none"> • Protecteur solaire ANTHELIOS XL SPF50+ • Maquillage TOLERIANE TEINT • Soins spécifiques SILICIUM VERNIS
		<p>1 à 2 applications par jour</p> <p>1 application par jour</p> <p>1 à 2 applications par jour</p> <p>2 applications par jour</p>	<p>1 application toutes les 2h en cas d'exposition</p> <p>1 à 2 applications par semaine</p>

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France [Internet]. INCa. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. INCa. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. INCa. 2018 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
3. Berger A, Shuster JL, Von Roenn JH. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 942 p.
4. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. oct 2009;136:S247-51.
5. Sibaud V, Delord J-P, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux - Guide pratique. Toulouse: Éditions Privat; 2014.
6. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. Actualités Pharmaceutiques. déc 2018;57(581):20-3.
7. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - Etat des lieux et enjeux. juill 2016; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
8. Poletto B. Chimiothérapie - les médicaments [Internet]. Arcagy.org. 2015 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html/>
9. Perrin S, Oncolie. Traitements médicamenteux - Chimiothérapie, médicaments immuno-modulateurs, thérapeutiques ciblées, hormonothérapie [Internet]. Disponible sur: <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2013/01/4.Les-traitements-m%C3%A9dicamenteux-chimioth%C3%A9rapie-th%C3%A9rapie-cibl%C3%A9e-et-hormonoth%C3%A9rapie.pdf>
10. Monassier L, Université Strasbourg. Chimiothérapie anticancéreuse - Pharmacologie DCEM3 - Chapitre 22 ECN module 10 [Internet]. 2012. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_antancereuse_2012.pdf
11. Poletto B. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - Les antimétabolites - Les antipyrimidiques [Internet]. Arcagy.org. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements->

systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antipirimidiques.html/

12. Vidal. VIDAL - Hydroxycarbamide [Internet]. Vidal. 2013 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1815/hydroxycarbamide/>
13. Poletto B. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - les alkylants - les sels de platine [Internet]. Arcagy.org. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants/les-sels-de-platine.html/>
14. Poletto B. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Chimiothérapie – Médicaments - Les modificateurs de l'ADN - inhibiteurs des topoisoméases II [Internet]. Arcagy.org. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomereses-ii.html/>
15. Bessis D. Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique: dermatologie et médecine. Volume 3 [Internet]. Paris: Springer-Verlag France; 2009. (Dermatologie et médecine; vol. 3). Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10294512>
16. Heron JF, Université de Caen. Oncoprof - Page d'accueil [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.oncoprof.net/index.php>
17. Vidal. VIDAL - Bléomycine [Internet]. Vidal. 2013 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6692/bleomycine/>
18. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 1 oct 2016;26(5):427-43.
19. Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet.* 5 nov 1994;344(8932):1267-72.
20. Poletto B. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Bienvenue sur notre site [Internet]. Arcagy.org. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/>
21. Poletto B. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements - Traitements systémiques - Thérapies ciblées cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapies ciblées [Internet]. Arcagy.org. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees.html/>
22. HAS. Haute Autorité de Santé - KADCYLA (trastuzumab emtansine), anticorps ciblant le récepteur HER 2 couplé à un cytotoxique [Internet]. HAS. 2014 [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735595/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine-anticorps-ciblant-le-recepteur-her-2-couple-a-un-cytotoxique

23. Vidal. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. Ligue contre le cancer. L'immunothérapie [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: /article/26113_immunotherapie
25. INCa. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Synthèse. mai 2018; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Synthese>
26. Martin K, Bernard M-P. Immunothérapie - Comment reconnaître les effets secondaires et les traiter [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.cisss-bsl.gouv.qc.ca/sites/default/files/fichier/atelier_2_-_toxicite_de_limmunotherapie_et_management_-_octobre_2017.pdf
27. ESMO. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie et leur prise en charge - Guide pour les patients. 2017; Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/file/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
28. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. Bulletin du Cancer. 1 juin 2013;100(6):601-10.
29. Bristol-Myers Squibb. Opdivo - Guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=OPDIVO_brochure_professionnels_V6_2017_11.pdf&oq=OPDIVO_brochure_professionnels_V6_2017_11.pdf&aqs=chrome..69i57j69i60.1259j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
30. Newman M, Balagula E, Lacouture ME. Management of treatment-related dermatologic adverse effects. In: Supportive Oncology [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 17 déc 2018]. p. 115-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437710151000126>
31. Bouhier-Leporrier K, Coquan E, Delcambre C, Gervais R, Henri P, Lamy E, et al. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées - Thécitox, Groupe de travail Bas Normand. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd.; 2011.
32. Bensadoun R-J, Groupe ESKIMO. Place des Dermo-Cosmétiques dans la prise en charge préventive et curative des effets secondaires cutanés des traitements anti-cancéreux [Internet]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/13540549-Place-des-dermo-cosmetiques-dans-la-prise-en-charge-preventive-et-curative-des-effets-secondaires-cutanes-des-traitements-anti-cancereux.html>
33. Bensadoun R-J, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. Cancer Manag Res. 2013;5:401-8.
34. AFSOS. Prise en charge du syndrome main-pied induit par le sunitinib et le sorafenib [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-syndrome-main-pied-induit-sunitinib-sorafenib/>

35. Childress J, Lokich J. Cutaneous hand and foot toxicity associated with cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. oct 2003;26(5):435-6.
36. Scotté F, Tourani J-M, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *Journal of Clinical Oncology*. juill 2005;23(19):4424-9.
37. Rzepecki AK, Franco L, McLellan BN. PATEO syndrome: periarticular thenar erythema with onycholysis. *Acta Oncologica*. 3 juill 2018;57(7):991-2.
38. Mateus C, Robert C. [New drugs in oncology and skin toxicity]. *Rev Med Interne*. mai 2009;30(5):401-10.
39. THECITOX. Guide pratique du groupe de travail Bas Normand - Pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf>
40. Novartis, Bensadoun R-J, AFSOS. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux - A destination des professionnels de santé [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>
41. AFSOS. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support - Mucites et candidoses [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
42. Multinational Association of Supportive Care in Cancer, The International Society of Oral Oncology. Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014_french.pdf
43. Sibaud V, Fricain J-C, Baran R, Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. part I: chemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2013;140(3):183-96.
44. Aydogan I, Kavak A, Parlak AH, Alper M, Annakkaya AN, Erbas M. Persistent serpentine supravenuous hyperpigmented eruption associated with docetaxel. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2005;19(3):345-7.
45. Masson Regnault M, Gadaud N, Boulinguez S, Tournier E, Lamant L, Gladieff L, et al. Chemotherapy-Related Reticulate Hyperpigmentation: A Case Series and Review of the Literature. *Dermatology (Basel)*. 2015;231(4):312-8.
46. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Médicaments et photosensibilité [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2018 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
47. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin*. janv 2008;26(1):103-19, ix.

48. La Roche Posay. Protection solaire UVA & UVB, les bons gestes [Internet]. La Roche-Posay. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/ArticlePage.aspx?ArticleId=31024&stepid=37>
49. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol*. juin 2013;24(6):1691-7.
50. Nonnotte AC. Inhibiteurs de BRAF [Internet]. Elsevier Masson, le blog. 2016 [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2016/06/inhibiteurs-de-braf/>
51. Société Française de Dermatologie. Recommandations, scores, échelles, fiches patients - Scores et échelles - Société Française de Dermatologie [Internet]. Société Française de Dermatologie. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/scores-et-echelles.html>
52. Medicalcul - Questionnaire DLQI ~ Dermatologie [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://medicalcul.free.fr/dlqi.html>
53. Ordre National des Pharmaciens. DP et DMP : deux outils complémentaires - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2018 [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires>
54. Ameli.fr. Le Dossier Médical Partagé dans les starting-blocks [Internet]. 2018 [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/le-dossier-medical-partage-dans-les-starting-blocks>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



MAHIEU Julia

Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses :

Prise en charge et étude de cas au Centre Henri Becquerel.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 214 p.

RESUME

Alors que le nombre de nouveaux cas de cancers augmente chaque année en France, nombreux sont les patients démunis face aux symptômes de leur maladie mais aussi face aux effets indésirables de leur traitement. Selon l'INCa (Institut National du Cancer), on dénombre 214 000 nouveaux cas de cancers chez l'homme, et 186 000 nouveaux cas chez la femme, en 2017.

Certaines thérapies anticancéreuses sont associées à un large éventail d'effets indésirables cutanés qui touche la peau, les cheveux et les ongles. Ces effets dermatologiques peuvent causer un inconfort et altérer de manière significative leur qualité de vie.

Les effets indésirables cutanés ont un impact autant physique que psychologique.

Le nombre de chimiothérapie par voie orale, disponible en officine, ne cesse d'augmenter et les conseils du pharmacien d'officine face aux effets indésirables cutanés peuvent être renforcés.

De multiples choix s'offrent à lui afin de limiter ces contraintes, de soulager le patient cancéreux et d'améliorer son bien-être et sa qualité de vie.

Une étude réalisée en Hôpital de jour au Centre Henri Becquerel de Rouen, entre août et septembre 2017, a permis de déterminer les effets indésirables cutanés les plus fréquemment rencontrés et leur retentissement sur la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer. L'information donnée par l'oncologue référent ou le pharmacien d'officine et les conseils associés ont également été évalués dans cette étude.

MOTS CLES : Effets indésirables cutanés – Chimiothérapie – Thérapie ciblée – Immunothérapie – Prise en charge – Dermatologie

JURY

Président : Professeur Rémi Varin, PU-PH pharmacie clinique CHU Rouen

Membres : Professeur Mikaël Daouphars, Pharmacien Centre Henri Becquerel

Docteur Olivier Rigal, Oncologue Centre Henri Becquerel

Docteur Emilie Darbet-Andrieu, Dermatologue Clinique Mathilde

DATE DE SOUTENANCE : 25 février 2019