

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 juillet 2020
Par Mr Samarcq Pierre**

Effets indésirables des anticancéreux à l'officine

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis Cazin,

- Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie (Université de Lille),
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Directeur du Centre Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte contre le Cancer des Hauts de France),
- Ordre National des pharmaciens : Membre élu au bureau du Conseil Central de la section H

Assesseur : Professeur Philippe Chavatte, Professeur de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Assesseur : Stéphanie Garnier, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Titulaire d'officine à Mouvaux



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président : Damien CUNY
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJÉ
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU
Responsable des Services : Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Année 2017-2018 (mise à jour 24 juin 2020)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Année 2017-2018 (mise à jour 24 juin 2020)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Année 2017-2018 (mise à jour 24 juin 2020)

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benôit	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Année 2017-2018 (mise à jour 24 juin 2020)



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Louis Cazin,

Pour avoir accepté de diriger mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre accompagnement, pour m'avoir fait l'honneur d'être le Président de ce jury. Avec tout mon respect et ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur Philippe Chavatte,

Pour l'intérêt porté à mon travail et pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Stephanie Garnier,

Pour votre confiance et votre accompagnement pendant toute la durée de mes études de docteur en pharmacie, votre présence aujourd'hui me fait honneur.

A Maman,

Pour ton soutien, ta patience et ton amour, merci d'être toujours présent pour moi.

A Marine,

Merci d'être toujours là pour moi, pour toutes ces années ensemble, que notre futur soit aussi beau.

A ma famille et amis,

Merci pour votre présence et tous les bons moments partagés.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
CHAPITRE 1 : RAPPEL SUR LES ANTICANCÉREUX	12
I.1 Cytotoxiques	13
I.1.1 Définition	13
I.1.2 Classification	13
I.2 Thérapies ciblées	15
I.2.1 Définition	15
I.2.2 Classification	16
I.3 Immunothérapies	18
I.3.1 Définition	18
I.3.2 Classification	19
I.4 Hormonothérapies	21
I.4.1 Définition	21
I.4.2 Classification	22
CHAPITRE 2 : EXEMPLES D'EFFETS INDESIRABLES ET GESTION A L'OFFICINE	27
II.1 Les nausées, vomissements chimio - induits (NVCI)	28
II.1.1 Physiopathologie et grades	28
II.1.2 Les différents types	29
II.1.2.1 NVCI aigus	29
II.1.2.2 NVCI retardés	29
II.1.2.3 NVCI anticipés	30
II.1.3 Facteurs de risques	30
II.1.3.1 Facteurs liés au patient	30
II.1.3.2 Facteurs liés à la chimiothérapie	30
II.1.4 Antiémétiques	31
II.1.4.1 Les antagonistes des récepteurs 5-HT3	31
II.1.4.2 Les antagonistes des récepteurs NK-1	33
II.1.4.3 Les corticostéroïdes	34
II.1.4.4 Les antidopaminergiques	35
II.1.4.5 Les benzodiazépines	36
II.1.4.6 Autres médicaments	37
II.1.5 Protocoles	37
II.1.6 Les règles hygiéno - diététiques	41
II.1.7 Les traitements complémentaires	41

II.1.7.1 Homéopathie	41
II.1.7.2 Acupuncture et Electrostimulation	42
II.2 Les troubles du transit	43
II.2.1 Diarrhée	43
II.2.1.1 Physiopathologie et grades	43
II.2.1.2 Traitements médicamenteux	45
II.2.1.3 Les règles hygiéno - diététiques	46
II.2.2 Constipation	48
II.2.2.1 Physiopathologie et grades	48
II.2.2.2 Traitements médicamenteux	50
II.2.2.3 Les règles hygiéno - diététiques	52
II.3 Effets indésirables au niveau buccal	52
II.3.1 Mucite	52
II.3.1.1 Physiopathologie et grades	52
II.3.1.2 Facteurs de risques	54
II.3.1.3 Prévention	55
II.3.1.4 Traitements médicamenteux	57
II.3.1.5 Traitements complémentaires	58
II.3.2 Candidose buccale	59
II.3.2.1 Physiopathologie et prévention	59
II.3.2.2 Traitements médicamenteux	59
II.3.3 Modification du goût	61
II.3.3.1 Sémiologie	61
II.3.3.2 Physiopathologie	61
II.3.3.3 Prise en charge	62
II.3.4 La sécheresse buccale	62
II.3.4.1 Définition et physiopathologie	62
II.3.4.2 Prise en charge	63
II.4 Atteintes dermatologiques	64
II.4.1 Syndrome main - pied	64
II.4.1.1 Définition et grades	64
II.4.1.2 Prévention	65
II.4.1.3 Prise en charge	66
II.4.2 Folliculite	67
II.4.2.1 Définition et grades	67
II.4.2.2 Prévention	69
II.4.2.3 Prise en charge	69
II.4.3 Xérodermie	70
II.4.3.1 Définition	70
II.4.3.2 Prise en charge	71
II.4.4 Photosensibilisation	72

II.4.4.1 Définition et grades	72
II.4.4.2 Prévention	74
II.4.4.3 Prise en charge	74
II.5 Atteintes des phanères	75
II.5.1 La perte des cheveux	75
II.5.1.1 Description	75
II.5.1.2 Prévention	77
II.5.1.2.1 Le casque réfrigérant	77
II.5.1.2.2 Conseils associés	78
II.5.1.3 Impact socio - esthétiques : comment gérer la chute?	79
II.5.1.3.1 Coupe courte	79
II.5.1.3.2 Soins des cheveux	79
II.5.1.3.3 Prothèse capillaire	80
II.5.1.3.4 Autres moyens	82
II.5.2 Perte des cils et sourcils	82
II.5.2.1 Description	82
II.5.2.2 Gestion de la chute	83
II.5.3 Perte des ongles	84
II.5.3.1 Description	84
II.5.3.2 Prévention	85
II.5.3.3 Soins des ongles et de son pourtour	86
Conclusion	87
Bibliographie	88

INTRODUCTION

Les cancers demeurent la première cause de mortalité en France : ils sont responsables de près de 150 000 décès chaque année et on estime le nombre de nouveaux cas à près de 380 000 par an.

Que ce soit en relais de l'hôpital de jour pour la dispensation des traitements de support aux chimiothérapies, ou de plus en plus, pour la dispensation des chimiothérapies orales, le pharmacien a un rôle prépondérant à jouer car, à tout moment de son histoire avec le cancer, le patient viendra à l'officine.

Le stage clinique de 5^{ème} année de pharmacie que j'ai réalisé à l'hôpital de jour Claude Huriez m'a montré que le pharmacien d'officine, par sa disponibilité, sa qualité d'écoute, de conseil et d'accompagnement était un interlocuteur privilégié pour le patient.

On le sait, se battre contre le cancer nécessite des traitements lourds, à l'origine de nombreux effets indésirables, parfois très sévères. Puisque ces derniers sont craints par les malades et affectent leur qualité de vie de façon significative, ils peuvent être un frein dans l'intensité des traitements, c'est pourquoi un véritable accompagnement de la part du pharmacien à l'officine est primordial. En effet un défaut de gestion de ces effets indésirables peut entraîner une mauvaise observance, une diminution de dose, un report de cure ou un arrêt de traitement, ce qui représente une perte de chance pour le malade dans son combat contre le cancer.

C'est pour ces raisons que j'ai décidé de consacrer ce travail aux effets indésirables des anticancéreux à l'officine.

Dans un premier temps, il s'agit de faire un rappel sur les différents anticancéreux utilisés en oncologie. La seconde partie est consacrée à certains de leurs effets indésirables, dont la prise en charge peut se faire à l'officine, ainsi que les solutions apportées par le pharmacien pour les prévenir et les soulager.

CHAPITRE 1
RAPPEL SUR LES ANTICANCÉREUX

I.1 Cytotoxiques

I.1.1 Définition

La chimiothérapie dite conventionnelle ou "cytotoxique" correspond à l'utilisation de médicaments interférant dans le cycle cellulaire, empêchant les cellules de croître, de se diviser et de produire de nouvelles cellules, aboutissant à la mort cellulaire.

Les médicaments cytotoxiques vont principalement cibler l'ADN et les microtubules des cellules cancéreuses.(1)

Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables sont la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales car leurs actions sur le cycle cellulaire ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Ces tissus touchés sont ceux dont les cellules ont un pouvoir prolifératif élevé, telles que les cellules de la muqueuse digestive (provoquant diarrhée, mucite) ou celles des phanères (alopécie, perte des ongles).(2)

Ces mécanismes d'action non spécifiques sont à l'origine des effets indésirables liés aux chimiothérapies.

On distingue :

- La chimiothérapie néo - adjuvante : administrée avant un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie afin de réduire la taille de la tumeur.
- La chimiothérapie adjuvante: administrée après un traitement local afin d'augmenter son efficacité et de réduire le risque de récurrence.
- La chimiothérapie palliative : administrée sans objectif de guérison mais afin de réduire les symptômes causés par la maladie pour un maintien de la qualité de vie du patient.(3)

I.1.2 Classification

Les cytotoxiques sont classés en fonction de leurs actions sur le cycle cellulaire et de leur cible moléculaire.

On distingue schématiquement quatre grandes familles de cytotoxiques:

Familles de Chimiothérapie	Mécanismes d'action	Exemples de médicaments
Agents alkylants et apparentés	Formation de liaisons covalentes avec l'ADN, provoquant : <ul style="list-style-type: none">- des troubles de la réplication et de la transcription de l'ADN- la formation de radicaux libres entraînant des cassures des brins d'ADN (figure 1)	Les moutardes azotées <ul style="list-style-type: none">- Cyclophosphamide (Endoxan®),- Ifosfamide (Holoxan®) Les Nitroso - urées <ul style="list-style-type: none">- Lomustine (Belustine®) Les sels de Platine <ul style="list-style-type: none">- Cisplatine (Cisplatine®)- Carboplatine (Carboplatine®)

Antimétabolites	Soit par analogie structurale des bases puriques et pyrimidiques, soit par inhibition d'enzymes conduisant à une erreur de la transcription ou de la synthèse ADN. (figure 1)	Les antifolates - Methotrexate Analogues bases puriques - Imurel® Analogues bases pyrimidiques - 5-FU (Fluorouracile®) - Capécitabine (Xeloda®)
Inhibiteurs de topoisomérase I et II	Par induction ou stabilisation des coupures d'ADN. (figure 1)	Topoisomérase I - Irinotécan, Topotécan Topoisomérase II - Etoposide - Anthracyclines : Daunorubicine, Doxorubicine - Bleomycine (Bleomycine®)
Poisons du fuseau	Inhibition de la polymérisation et de la dépolymérisation des microtubules. (figure 1)	Les vinca-alcaloïdes - Vinblastine, Vincristine Les taxanes - Paclitaxel, Docétaxel

Tableau 1 (personnel) : exemples de familles de cytotoxiques (4)

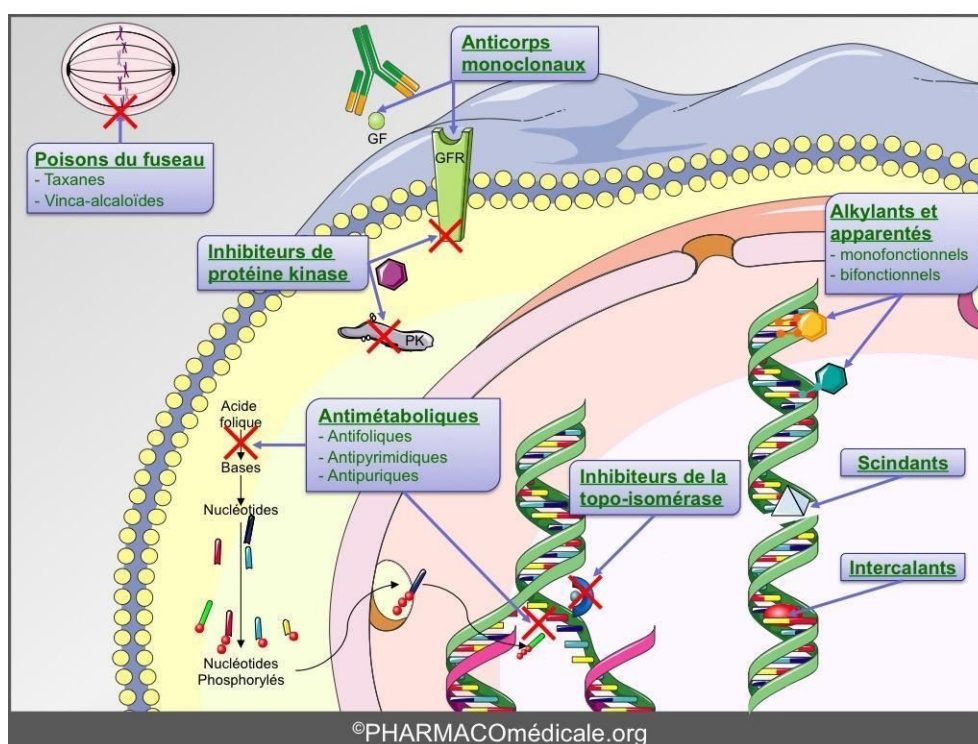


Figure 1 : cibles de certains anticancéreux (2)

I.2 Thérapies ciblées

I.2.1 Définition

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes de l'oncogenèse a ouvert la voie à de nouveaux médicaments anticancéreux, appelés thérapies "ciblées". Contrairement aux chimiothérapies conventionnelles, ces thérapies vont viser l'oncogenèse dans le but d'avoir une meilleure efficacité et une toxicité plus faible ; c'est ce qu'on appelle de la "médecine de précision".(2)

Le qualificatif "ciblé" fait référence au fait que ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogenèse (prolifération tumorale, angiogenèse,...).(4)

La thérapie ciblée tire donc partie de la différence entre les cellules tumorales et les cellules saines pour viser une partie de la cellule cancéreuse qui la distingue d'une cellule saine. Cette différence se retrouve généralement au niveau génétique (surexpression HER2 dans le cancer du sein, présence de la mutation KRAS dans le cancer colorectal, par exemple) et ce sont ces changements génétiques, permettant à la cellule cancéreuse de croître de manière rapide et anarchique, qui vont être ciblés.(5)

L'utilisation des thérapies ciblées dépend de l'expression de la cible moléculaire (EGFR, KRAS, BRAF,...) et nécessite l'identification de biomarqueurs moléculaires grâce à des tests génétiques.

Les cibles fréquemment visées sont la voie des récepteurs de croissance épidermique EGFR (erlotinib, gefitinib, cétuximab et panitumumab) et Her2/EGFR (lapatinib, afatinib, trastuzumab, pertuzumab et T-DM1) et celle du récepteur de croissance endothéliale vasculaire VEGFR (pazopanib, sunitinib, sorafénib, axitinib, régorafénib, bévacizumab, aflibercept, ramucirumab). Il faut néanmoins signaler que d'autres voies de signalisation (KIT, PDGFR,...) sont visées et que de nouvelles molécules sont régulièrement enregistrées.

Les thérapies ciblées agissent notamment pour :

- Bloquer ou désactiver les signaux chimiques qui incitent les cellules cancéreuses à se diviser de façon incontrôlée ou à survivre
- Neutraliser des protéines, provoquant l'arrêt de la croissance cellulaire
- Inhiber les enzymes responsables de la division des cellules tumorales
- Bloquer l'angiogenèse
- Stimuler l'apoptose et/ou la dégradation des protéines.

Les thérapies ciblées représentent aujourd'hui un médicament anticancéreux sur quatre. Entre 2012 et 2015, 60% des AMM de médicaments anticancéreux ont été octroyées à des thérapies ciblées.(6)

La prescription des thérapies ciblées fait partie du quotidien des oncologues et les profils de tolérance de ces molécules innovantes sont différents de ceux rencontrés avec les chimiothérapies cytotoxiques. L'apparition de nouvelles toxicités mal connues nécessitent une prise en charge et une gestion nouvelle des effets indésirables de ces molécules, impliquant une pluridisciplinarité (oncologue, cardiologue, néphrologue, dermatologue, endocrinologue,...) (7)

I.2.2 Classification

Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (petites molécules chimiques, généralement des inhibiteurs de tyrosine kinase) ou des inhibiteurs extracellulaires (notamment des anticorps monoclonaux).

Cependant il n'existe pas encore de consensus sur la classification et le périmètre des thérapies ciblées, certaines classes partageant des particularités communes.

- **Les inhibiteurs intracellulaires ou thérapies ciblées à petites molécules (suffixe "nib")**

Celles-ci agissent sur les voies de signalisation intracellulaires, par exemple les inhibiteurs de la tyrosine - kinase (TKI) inhibent la transduction du signal au niveau des récepteurs des facteurs de croissance et des protéines cytoplasmiques, ce qui leurs confèrent leur pouvoir antiprolifératif. (4)

Thérapies ciblées à petites molécules		
	Cibles moléculaires	Exemple(s)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	BCR-ABL	Imatinib
	EGFR	Gefitinib, Erlotinib
	Anti - angiogénique : VEGFR	Axitinib
	Multicibles	Sorafénib, Sunitinib
	BRAF	Vémurafénib
Autres inhibiteurs	PARP (poly ADP-ribose)	Olaparib

Tableau 2 (personnel) : exemples de thérapies ciblées

- **Les inhibiteurs extracellulaires ou anticorps monoclonaux (suffixe “mab”)**

Les anticorps monoclonaux (AcMo) sont les médicaments anticancéreux avec un fort taux de développement ces dernières années, on en recense plus de 400 en cours d'évaluation.(8)

Ils sont de structures et d'origine différentes (AC murins, chimériques, humanisés, humains) et on peut les classer selon leurs mécanismes d'action et leurs cibles moléculaires.

Les AC monoclonaux interviennent dans cinq fonctions :

- **La neutralisation** : les AC vont neutraliser les antigènes de la cellule cancéreuse afin de faciliter son élimination par des cellules effectrices (macrophages, lymphocytes T cytotoxiques).
- **L'opsonisation** : c'est un processus biochimique par lequel une molécule (qualifiée d'opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (ici cellule tumorale) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.
- **L'activation du complément** : c'est un système faisant partie de l'immunité innée, qui intervient dans la destruction des agents infectieux mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires et la régulation des réponses immunes spécifiques. Pour cela, l'anticorps doit se fixer sur l'antigène , découvrir son fragment Fc et permettre la fixation de la molécule C1q du complément, ce qui activera la voie classique de destruction de la cellule. Ce système agit par cascade d'activation aboutissant à une action cytolytique sur la cellule cible.
- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** : l'anticorps se fixe sur l'antigène via son fragment Fc, crée une interaction avec le FcRIII des cellules effectrices telles que les neutrophiles, les cellules NK, les macrophages, ce qui provoque la libération de granzymes, de perforines et ainsi la lyse de la cellule.
- **L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles par les IgE** : les IgE ont la propriété d'être reconnue par les récepteurs de haute affinité FcRI présents sur la surface des mastocytes et des basophiles. La fixation de l'antigène par les IgE provoque rapidement une dégranulation des cellules effectrices libérant des médiateurs préformés (histamine, tryptase) et néoformés (TNF α , IL-5, IL-13) participant à la formation d'oedèmes, de prurit et d'inflammation. (9)

Pour qu'un traitement par AcMo soit efficace, il est nécessaire que :

- L'antigène soit exprimé sur toutes les cellules tumorales mais ne soit pas exprimé sur des cellules non tumorales critiques
- L'expression de l'antigène soit quantitativement importante, il doit être “surexprimé”
- L'antigène ne doit pas être muté ni variant
- L'antigène doit être indispensable à la survie de la cellule ou d'une fonction essentielle à la cellule cancéreuse
- L'antigène ne doit pas être sécrété, ni relargué

AC monoclonaux	Cibles	DCI (nom commercial)
AC monoclonaux "nus"	Her-2	Trastuzumab (Herceptin®)
	CD20	Rituximab (MabThera®)
	CD52	Alemtuzumab (MabCampath®)
	VEGFR	Bevacizumab (Avastin®)
	EGFR	Cetuximab (Erbix®)
AC monoclonaux conjugués à un radio-isotope	CD20+	⁹⁰ Y-Ibritumomab-tiuxétan (Zevalin®)
		¹³¹ I-tositumomab (Bexxar®)
AC monoclonaux conjugués à une toxine	Her2	Trastuzumab emtansine (Kadcyla®)
	CD30	Brentuximab vedotin (Adcetris®)

Tableau 3 (personnel) : exemples d'AC monoclonaux utilisés en oncologie.

Les anticorps monoclonaux peuvent avoir pour finalité de bloquer la croissance cellulaire tumorale. C'est le cas avec les AC monoclonaux "nus", par exemple le trastuzumab (Herceptin®) qui va se fixer sur la protéine Her-2, présente à la surface des cellules tumorales chez environ 15% des femmes atteintes d'un cancer du sein. L'AC agit comme interrupteur, en effet, en se fixant sur la protéine il bloque l'activité de son récepteur membranaire, ce qui inhibe la croissance tumorale. (10)

Les anticorps monoclonaux peuvent également servir à véhiculer les traitements comme c'est le cas avec les anticorps monoclonaux couplés à un radio-isotope ou à une toxine. En effet, le couplage d'une toxine (agent cytotoxique) à un anticorps monoclonal est un moyen de donner à une drogue trop toxique pour être utilisée chez l'homme, une sélectivité pour les cellules tumorales, ou bien de renforcer la puissance d'un anticorps dont l'activité antitumorale intrinsèque est trop faible. (1)

I.3 Immunothérapies

I.3.1 Définition

L'immunothérapie désigne les méthodes de traitement ayant pour but de renforcer les défenses naturelles de l'organisme, c'est à dire le système immunitaire.

L'immunothérapie en oncologie agit principalement sur le système immunitaire ainsi que sur l'environnement tumoral du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses et ainsi lutter contre la maladie. (11)

L'immunothérapie anticancéreuse peut entraîner une réponse immunitaire non spécifique par stimulation générale du système immunitaire, par injection de cytokines stimulatrices ou inhibitrices, ou encore de cellules immunosuppressives par exemple.

Mais l'immunothérapie anticancéreuse peut également apporter une réponse immunitaire spécifique par apport d'anticorps ou d'effecteurs cellulaires spécifiques d'antigènes tumoraux donnant une immunité passive ou active.

Les effets indésirables peuvent être légers, modérés ou mortels. En effet, il se peut que l'immunothérapie entraîne une attaque du système immunitaire contre les cellules saines de l'organisme, provoquant des effets secondaires. Parmi eux, les plus fréquents sont :

- Réactions cutanées : rougeurs, cloques, sécheresse cutanée
- Syndrome pseudo - grippal : fatigue, fièvre, frissons, courbatures
- Essoufflement
- Oedèmes des membres inférieurs
- Troubles de la thyroïde
- Diarrhée (11)

Il est important de noter qu'il peut y avoir de nombreux effets indésirables qui ne sont pas répertoriés. Ces molécules étant des thérapies innovantes, l'apparition de nouveaux effets indésirables encore méconnus est tout à fait possible, leurs diversités nécessitera encore davantage une prise en charge pluridisciplinaire (oncologue, dermatologue, néphrologue, interniste....).

I.3.2 Classification

Plusieurs types de traitements sont utilisés :

- **Les inhibiteurs de points de contrôle**

Contrairement aux thérapies conventionnelles dont le but est de détruire directement les cellules cancéreuses, les inhibiteurs des points de contrôle agissent en stimulant le système immunitaire afin qu'il puisse détecter, reconnaître et enfin détruire les cellules tumorales.

La tumeur et son environnement sont capables de conduire à une ignorance du système immunitaire : c'est ce qu'on appelle la tolérance. Le système immunitaire "tolère" la tumeur. La tumeur conduit alors à une absence de réponse immunitaire (anergie) et/ou un épuisement des lymphocytes infiltrant la tumeur qui sont alors incapables de réagir aux stimuli antigéniques ou activateurs. (12)

Cette anergie est dû à des "freins" immunitaires qui sont mis en place pour empêcher les LT cytotoxiques CD8+ d'attaquer ses propres tissus. Ces "freins" sont en réalité des protéines comme CTLA-4 ou PD-1. Ces molécules, appelées immune checkpoints, sont capables d'orienter le système immunitaire soit vers une réponse efficace permettant la destruction des cellules cancéreuses, soit vers un silence immunologique permettant à la tumeur de croître. Elles sont exprimées à la surface des lymphocytes, des cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) ou certaines cellules tumorales.

La protéine CTLA-4, présente à la surface des lymphocytes T, agit comme un interrupteur qui les maintient inactifs. Aussi exprimée à la surface de lymphocytes T, la protéine PD-1

(programmed cell death) fixe son ligand PD-L1 présent à la surface de certaines cellules cancéreuses. Cette interaction rend la cellule tumorale “invisible” au système immunitaire en désactivant ou désarmant les lymphocytes T. (13)

Les inhibiteurs des checkpoints (ICP) sont des anticorps monoclonaux qui vont avoir pour but de lever l’inhibition de la réponse immune cytotoxique spécifique qui peut être induite par les cellules tumorales. Cette levée de l’inhibition se fait en bloquant l’interaction entre la cellule tumorale et la cellule immunitaire effectrice (lymphocyte, cellule dendritique) à l’origine de la réponse antitumorale.

Ce rétablissement de l’immunité spécifique permet une amélioration importante de la maladie sur une proportion de patients (20 à 30%) souffrant de mélanome, de cancers du poumon, du rein, colorectaux ou des voies urinaires.

L’inhibition de CTLA-4 par les AC monoclonaux repose sur le blocage de la protéine CTLA-4, présent à la surface des lymphocyte, en bloquant l’interaction avec le récepteur B7, présent à la surface des cellules présentatrices d’antigène. Cette stratégie thérapeutique permet de maintenir l’activité antitumorale des lymphocytes T et ainsi de s’attaquer aux cellules cancéreuses.

L’inhibition de l’interaction de PD-1 et de son ligand PD-L1 permet au système immunitaire de reconnaître et de réagir contre les cellules cancéreuses.

Cibles	DCI (nom commercial)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)
PD-1	Nivolumab (Opdivo®)
	Pembrolizumab (Keytruda®)
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)
	Durvalumab (Imfinzi®)

Tableau 4 (personnel) : exemples d’AC monoclonaux inhibiteurs de checkpoints immunologiques (IPC) (14)

Ces traitements sont efficaces ou très efficaces dans environ 30% des cas. (14)

Ces médicaments sont le plus souvent associés à des effets indésirables d’origine immunologique potentiellement graves et parfois imprévisibles. Ils peuvent survenir dès l’instauration du traitement et jusqu’à plusieurs mois après la fin de celui-ci.

Lorsque la réponse cellulaire (LT cytotoxiques) est dirigée contre les antigènes tumoraux, on parle d’effets secondaires “on target” affectant la tumeur. Cependant la réponse cellulaire peut aussi toucher des antigènes non tumoraux, “off target”, ce qui peut aboutir à la création d’auto-anticorps, dirigés contre ses propres cellules et la libération d’auto-antigènes. (14)

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés avec ces médicaments sont :

- Dermatologiques : éruption cutanée, vitiligo, syndrome de Steven-Johnson
- Digestifs : diarrhée, coliques

- Endocriniens : hypophysite, thyroïdite
- Hématologiques
- Hépatologie : élévation des enzymes
- Pneumologiques
- Oculaires : uvéites
- Cardiaques (14)

La gestion de ces effets indésirables repose paradoxalement sur la prise d'un traitement immunosuppresseur. Un bilan endocrinien est à réaliser avant le début du traitement. (14)

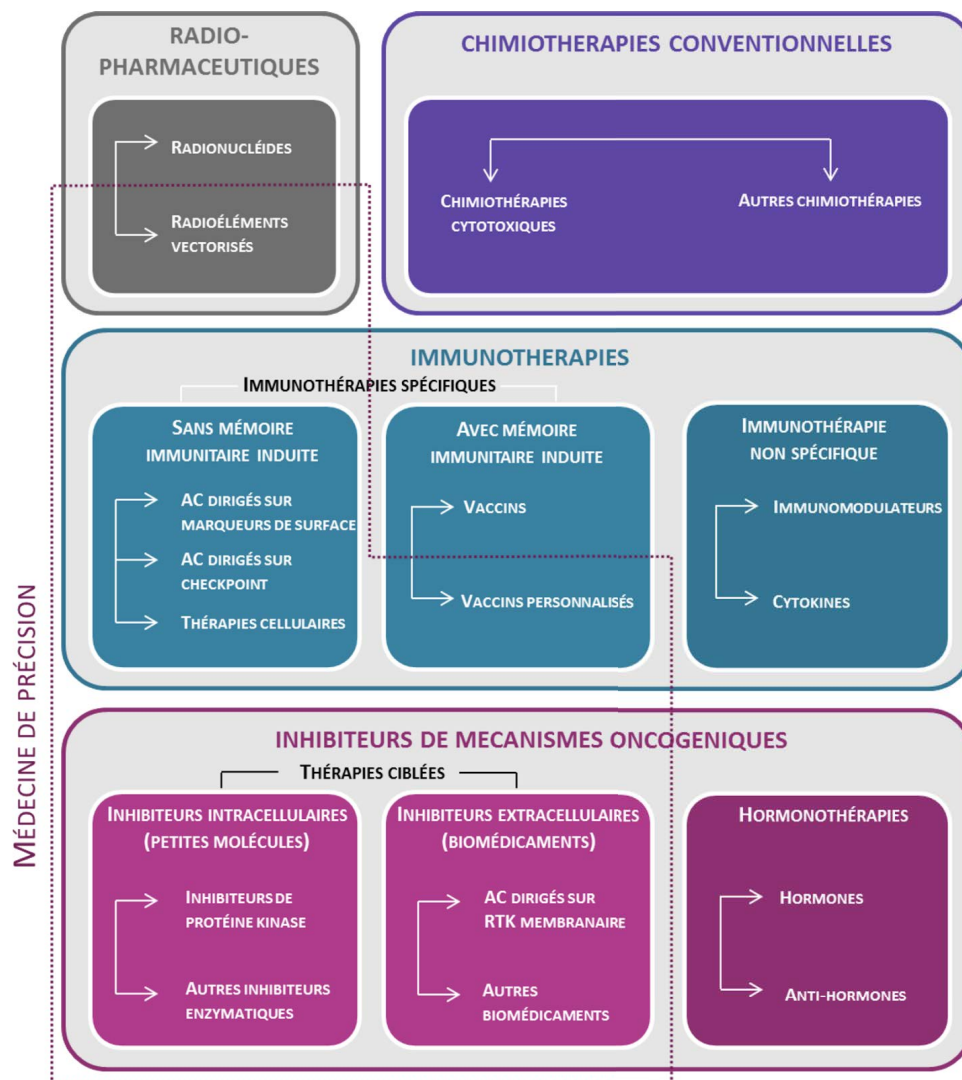


Figure 2 : classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) (15)

I.4 Hormonothérapies

I.4.1 Définition

Les récepteurs hormonaux sont des protéines, situés au niveau du cytoplasme ou du noyau de la cellule pour les hormones stéroïdiennes et sur la membrane cellulaire pour les

hormones peptidiques. La liaison de l'hormone à son récepteur induit l'expression génique. Cette expression peut aboutir à la division cellulaire, à la croissance du tissu normal ou cancéreux ; en effet les hormones modulent l'état fonctionnel, la croissance, la différenciation de nombreux tissus de l'organisme. Elles se comportent comme des facteurs de croissance et stimulent les cellules cancéreuses pourvues de récepteurs spécifiques. Ce sont ces "tissus cibles", comme ceux du sein ou de la prostate, qui sont susceptibles de développer des cancers, on parle alors de cancer hormono-dépendant. (16)

Parmi ces cancers hormono-dépendants, on retrouve:

- Certains cancers du sein
- Cancer de la prostate
- Certains cancers de l'utérus
- Cancer de la thyroïde
- Certains cancers surrenaliens, neuroendocriniens, du pancréas endocrine et parathyroïdiens (17)

Les hormones sexuelles sont le plus souvent responsables des cancers hormono-dépendants, stimulés par les oestrogènes ou les androgènes.

La privation des cellules cancéreuses de leur facteur de croissance peut arrêter leur croissance et entraîner leur mort par apoptose.

L'objectif de l'hormonothérapie n'est pas de détruire la cellule cancéreuse mais de supprimer les effets des hormones et par conséquent d'inhiber la division cellulaire et donc la croissance de la tumeur hormonodépendante.

Pour arriver à ce blocage hormonal, il existe 4 stratégies différentes :

- Par la suppression chirurgicale de la glande produisant les hormones, c'est la castration chirurgicale.
- Par action sur les hormones hypothalamiques (hypothalamus et hypophyse) qui revient à une castration chimique, réversible à l'arrêt du traitement : c'est le cas des médicaments agonistes et antagonistes de LH - RH
- Par l'utilisation de molécules bloquant l'effet de l'hormone au niveau du récepteur nucléaire : comme le tamoxifène ou les anti-androgènes
- Par suppression de la production d'une hormone en bloquant un enzyme indispensable : c'est le cas des inhibiteurs de l'aromatase (17)

Dans certains cancers, comme le cancer du sein, l'objectif thérapeutique de l'hormonothérapie sera de limiter le risque de récurrence locale, d'atteinte bilatérale ou de dissémination à distance de la tumeur. Par ailleurs, elle visera à augmenter la survie à long terme.

I.4.2 Classification

- **Les anti - oestrogéniques**

Un anti - oestrogénique est un médicament qui s'oppose aux effets biologiques des oestrogènes. Il a un effet anti - hormonal, c'est à dire qu'il n'inhibe pas la production d'oestrogènes mais il bloque ses récepteurs et donc l'action des oestrogènes au niveau des cellules cancéreuses porteuses du récepteur oestrogène.

La premier type d'anti - oestrogénique est représenté par les SERM (Specific Estrogen-Receptor Modulators) qui sont des molécules de synthèse non stéroïdiennes capables de se fixer de façon sélective sur les récepteurs oestrogéniques afin de moduler leurs réponses et d'exercer un effet soit agoniste, soit antagoniste.

Deux molécules sont actuellement commercialisées pour le cancer du sein, le tamoxifène et le torémifène.

Le deuxième type de ces médicaments est représenté par les SERD (Selective Estrogen-Receptors Downregulators) qui sont des molécules capables de se fixer de façon sélective sur les récepteurs aux oestrogènes, en induisant une "down régulation" de ces derniers. Le médicament commercialisé est le fulvestrant. (18)

Anti - oestrogène	DCI (nom commercial)	Posologie
SERM	Tamoxifène (Nolvadex®)	20 mg/j
	Torémifène (Fareston®)	60 mg/j
SERD	Fulvestrant (Faslodex®)	250 mg/mois en injection

Tableau 5 (personnel) : posologies recommandées des médicaments anti - oestrogéniques (19)

Les principaux effets indésirables de ces traitements sont :

- Les bouffées de chaleur
- Les nausées, douleurs à l'estomac
- Augmentation du risque de phlébites
- Leucorrhées par augmentation de la muqueuse vaginale
- Augmentation du risque de cancer de l'endomètre proportionnellement à la durée de traitement (19)

Ce risque explique pourquoi s'impose avant le début du traitement, un examen gynécologique complet à la recherche d'une anomalie de l'utérus, puis un bilan annuel ainsi qu'un examen approfondi en urgence devant tout saignement anormal.

● Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme qui, majoritairement au niveau des ovaires et des glandes surrénales, assure la production d'oestrogène à partir du cholestérol et des androgènes.

On retrouve également cette enzyme dans les cellules cancéreuses du sein, c'est pourquoi elle occupe une position clé dans le traitement hormonal de ces cancers.

Le but des inhibiteurs de l'aromatase est de bloquer la production des oestrogènes au niveau des tissus périphériques et tumoraux en bloquant l'activité de cette enzyme.

Bloquer l'aromatase joue un rôle important dans la régulation tumorale oestrogéno - dépendant.

Les inhibiteurs de l'aromatase les plus prescrits actuellement sont ceux de troisième génération et sont réservés à la femme ménopausée car ils peuvent augmenter l'activité ovarienne.

Inhibiteur de l'aromatase	DCI (nom commercial)	Posologie
Structure non stéroïdienne	Anastrozole (Arimidex®)	1 mg/j
	Letrozole (Femara®)	2,5 mg/j
Structure stéroïdienne	Exémestane (Aromasine®)	25 mg/j

Tableau 6 (personnel) : exemples de médicaments inhibiteurs de l'aromatase et posologies recommandées (20)

Les principaux effets indésirables parfois rencontrés sont :

- Les bouffées de chaleur
- Une perte osseuse avec augmentation du risque de fracture
- Des douleurs articulaires et musculaires touchant particulièrement les poignets et les coudes, pouvant entraîner un arrêt de traitement, syndrome du canal carpien
- Diminution de la libido, sécheresse vaginale (19)

Du fait de l'augmentation du risque de fracture, une surveillance par densitométrie devra être appliquée. Si le score est < -2 SD ou $< -1,5$ SD avec un facteur de risque, un traitement préventif devra être mis en place, consistant à de l'activité physique, une supplémentation en vitamine D ainsi que la prescription d'un bisphosphonate.

• Les agonistes LH-RH

L'administration continue de LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), analogue de la GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone), permet le maintien d'une concentration élevée en GnRH et ainsi une saturation de ses récepteurs au niveau de l'hypophyse. Cette saturation aboutit à la diminution de la sécrétion de FSH et LH par désensibilisation des récepteurs ayant pour conséquence l'interruption de la production d'androgènes par le testicule, conduisant à une castration chimique. L'effet est réversible deux mois après l'arrêt d'administration du traitement. (21)

Ces traitements bloquent donc la sécrétion de testostérone et sont prescrits dans le traitement du cancer de la prostate avancé hormono - dépendant et dans celui de certains cancers du sein chez la femme non ménopausée.

Agonistes LH-RH	Posologie
Triptoréline (Decapeptyl®)	- 0,1 mg/j de J1 à J7 puis relais forme LP
Triptoréline (Decapeptyl® LP) en IM	- 3,75 mg toutes les 4 semaines - 11,25 mg tous les 3 mois - 22,5 mg tous les 6 mois
Leuproréline (Enantone® LP) en IM ou SC	- 3,75 mg en toutes les 4 semaines - 11,25 mg en tous les 3 mois - 22,5 mg en tous les 6 mois

Goséreléline (Zoladex®) implant à effet prolongé par voie SC	<ul style="list-style-type: none"> - 3,6 mg en SC toutes les 4 semaines - 10,8 mg en SC
Buséreléline (Bigonist®) implant à effet prolongé par voie SC	<ul style="list-style-type: none"> - 6,3 mg toutes les 8 semaines

Tableau 7 (personnel) : exemples de médicaments agonistes LH-RH et posologies recommandées (22)

Les principaux effets indésirables rencontrés avec ces traitements sont :

- Les bouffées de chaleur
- Les troubles du sommeil, de l'humeur
- Céphalées
- Ostéoporose, baisse de libido, arthralgies (Goséreléline principalement) (22)

● Les antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la LH-RH sont des inhibiteurs de la testostérone qui bloquent directement les récepteurs au niveau de l'hypophyse, provoquant une castration chimique rapide et réversible. Ceci permet une utilisation sur de courtes périodes comme adjuvant ou néoadjuvant d'un traitement local.

Une molécule est actuellement commercialisée, il s'agit de dégarélix (Firmagon®), administrée à la dose de 240 mg en deux injections SC de 120 mg chacune en initiation au traitement puis à la dose mensuelle de 80 mg en une injection SC. (23)

Les effets indésirables sont comparables à ceux observés avec les agonistes LH-RH.

● Les anti - androgènes

La première classe d'anti - androgéniques est représentée par les anti - androgènes stéroïdiens.

Ce sont des médicaments dérivés des progestatifs, qui vont avoir pour action de réduire les taux de LH et de testostérone ainsi que de bloquer les récepteurs de la testostérone. Les médicaments aujourd'hui commercialisés sont l'acétate de cyprotérone, la médroxyprogestérone ou le mégestrol. Ces traitements peuvent occasionner une baisse de la libido et l'apparition de bouffée de chaleur.

La seconde classe est représentée par les anti - androgènes non stéroïdiens.

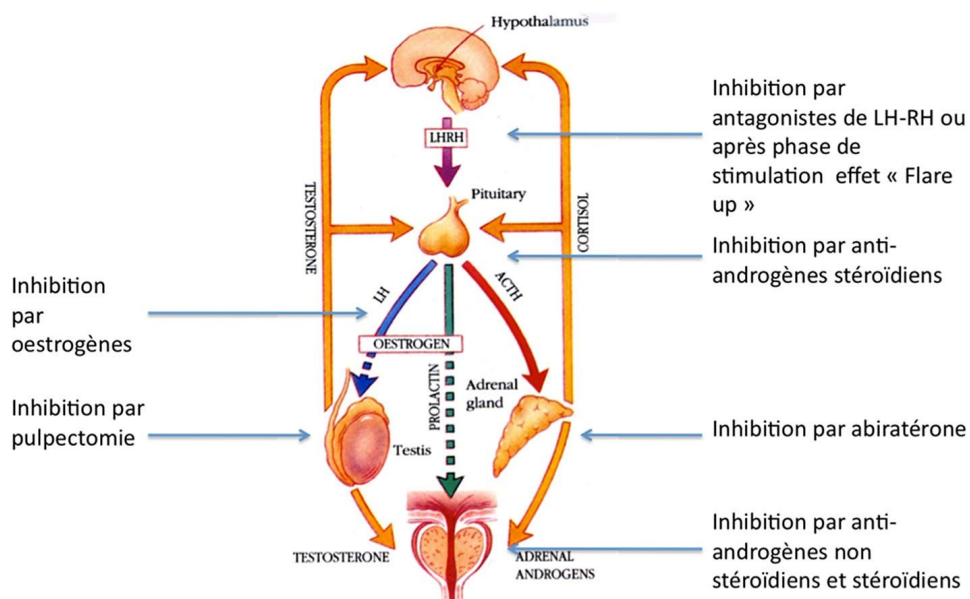
Ces médicaments bloquent la translocation du récepteur hormonal protéique du cytoplasme au noyau après fixation de l'hormone, ceci entraînant une baisse de la testostérone. Ils doivent toujours être utilisés en association d'une castration, médicale ou chirurgicale, ce qui réalise un blocage androgénique complet. Ils sont utilisés dans le traitement de cancers de la prostate hormono - dépendants, dont la croissance maligne est provoquée par stimulation de récepteurs androgéniques. Les effets indésirables rencontrés sont une perte de libido, impuissance, diarrhée, fatigue et signes d'ostéoporose.

Enfin la dernière classe d'anti - androgènes est composée des anti - androgènes périphériques. Il s'agit d'un nouveau médicament, l'abiratérone (Zytiga®), qui est un inhibiteur irréversible du CYP17, enzyme impliquée dans la synthèse des androgènes par les testicules, les glandes surrénales et la prostate. Cette inhibition aboutit à l'arrêt de synthèse des androgènes. (24) Il est prescrit en association à un corticoïde dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez l'homme adulte, dont la maladie a progressé malgré la chimiothérapie conventionnelle. Les effets indésirables sont une hypokaliémie, hypertension, oedèmes.

Classe anti - androgènes	DCI (nom commercial)	Posologie
Anti - androgènes stéroïdiens	Acétate de cyprotérone (Androcur®)	200 à 300 mg/j
	Médroxyprogestérone (Farlutal®)	500 mg en IM pdt 1 mois puis de 500 à 1000 mg par semaine
	Megestrol (Mégace®)	160 mg/j
Anti - androgènes non stéroïdiens	Bicalutamide (Casodex®)	50 mg/j
	Nilutamide (Anandron®)	300 mg/j pdt 1 mois puis 150 mg/j
	Enzalutamide (Xtandi®)	160 mg/j
Anti - androgène périphérique	Abiratérone (Zytiga®)	1000 mg/j (en 4 cp) en association avec prednisone/prednisolone 10 mg/j

Tableau 8 (personnel) : exemples de médicaments anti - androgènes et posologies recommandées (25)

Figure 3 : cibles des médicaments d'hormonothérapie (26)



CHAPITRE 2
EXEMPLES D'EFFETS INDÉSIRABLES
ET GESTION À L'OFFICINE

II.1 Les nausées, vomissements chimio - induits (NVCi)

II.1.1 Physiopathologie et grades

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables redoutés par les patients lorsqu'ils débutent une chimiothérapie.

Un mauvais contrôle de ces NCVI peut avoir un impact sur leur activité quotidienne, professionnelle ainsi que sur leur vie sociale et relationnelle.

Il existe trois phases différentes :

- **Les nausées** : elles se traduisent par une sensation subjective, désagréable et non douloureuse envie imminente de vomir. Elles peuvent être associées à des hauts-le-coeurs et précédées des vomissements.
- **Le haut-le-coeur** : il s'exprime par des contractions rythmiques du diaphragme, des muscles intestinaux et intercostaux sans expulsion du contenu gastrique. Il s'accompagne souvent de nausées et peut précéder les vomissements.
- **Les vomissements** : c'est l'expulsion par la bouche du contenu gastrique, précédés ou non de nausées. C'est un acte réflexe impliquant les contractions du diaphragme, des muscles de l'abdomen, de la gorge associée à l'ouverture du sphincter oesophagien inférieur. (27)

Le médicament est perçu par l'organisme comme toxique, en réponse il réagit en voulant le rejeter, même si celui-ci est injecté.

Les récepteurs abdominaux sont les principaux responsables des NVCi. Lorsqu'ils sont activés par une toxine, ils vont stimuler les nerfs afférents vagues (X^{ème} paire de nerf crânien) en libérant des neuromédiateurs tels que la sérotonine (5-HT3) ou des neuropeptides comme la substance P. Ces neuromédiateurs vont ensuite stimuler à leur tour les neurones vagues de la trigger zone (ou centre du vomissement) ce qui va aboutir à la réponse émétique.

La réponse émétique est donc provoquée par un relargage de neurotransmetteurs induisant les vomissements, tels que la sérotonine (5-HT3), neurokinines (NK-1), dopamine (D2) qui se lient à différents récepteurs de l'intestin et du système nerveux centrale.(27)

De ce fait, les récepteurs de ces neuromédiateurs sont les cibles privilégiées des traitements antiémétiques.

Les différents grades d'intensité des NCVI :

Grades	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode/24h
Grade 2	Réduction des apports alimentaire sans perte de poids Hydratation IV < 24h	2 à 5 épisodes/24h Hydratation IV < 24h
Grade 3	Apport calorique et/ou hydrique insuffisant Hydratation IV ou nutrition parentérale > 24h	> 6 épisodes/24h Hydratation IV ou nutrition parentérale > 24h
Grade 4		Risque vital
Grade 5		Décès

Tableau 9 : Classification de l'intensité des NVCI du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

Les NVCI peuvent entraîner une déshydratation et une dénutrition. Ils sont très inconfortables pour le patient et peuvent perturber la conduite du traitement.

II.1.2 Les différents types

II.1.2.1 NVCI aigus

Les NVCI aigus se produisent entre 0 et 24 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie avec un paroxysme entre la 4^{ème} et la 10^{ème} heure. Le délais d'apparition de ces NVCI aigus varie en fonction de la chimiothérapie administrée.

En l'absence de traitement antiémétique, ils peuvent être d'une grande intensité, jusqu'à 10 à 20 vomissements/24h. (29)

II.1.2.2 NVCI retardés

Les NVCI retardés surviennent 24 heures et plus après l'administration de la chimiothérapie avec un paroxysme dans les 48 à 72 heures. Ces derniers sont plus modérés que les NVCI aigus en terme d'intensité mais peuvent perdurer pendant plusieurs jours. La durée et l'intensité sont également dépendantes de la chimiothérapie utilisée.

II.1.2.3 NVCI anticipés

Les NVCI anticipés précèdent l'administration de la chimiothérapie et sont liés à l'anxiété provoquée par l'administration de celle-ci. Généralement ils ne surviennent pas lors de la première cure mais lors des cures suivantes. Lors des premières cures, le patient associe les nausées-vomissements à des stimulus visuel, sonore, olfactif propre à l'administration de la cure. Ces stimuli mémorisés qui, associés à l'anxiété, vont déclencher le réflexe émétique. Ces NVCI peuvent se manifester chez 18 à 57 % des patients et sont plus fréquents chez les patients dont les NVCI aigus et retardés ont été mal maîtrisés. (30)

II.1.3 Facteurs de risques

II.1.3.1 Facteurs liés au patient

Plusieurs facteurs intrinsèques au patient peuvent avoir une incidence sur l'intensité et la durée des NVCI:

- Antécédent de chimiothérapie
- Âge : les malades de moins de 50 ans sont plus touchés
- Sexe : les femmes sont plus sensibles
- Les patients ayant des antécédents de nausées, vomissements (mal des transport, grossesse) sont plus à risque
- Les patients ayant des nausées, vomissements aigus sont plus susceptibles d'avoir des nausées et vomissements retardés
- Alcoolisme : diminue le risque de nausées, vomissements
- Anxiété
- Prise concomitante de certains médicaments comme des analgésiques opioïdes ou certains antibiotiques qui peuvent augmenter le risque (31)

II.1.3.2 Facteurs liés à la chimiothérapie

Le potentiel émétisant de chaque protocole de chimiothérapie est à déterminer par l'équipe soignante avant le début du traitement. Ce potentiel émétisant est variable selon les molécules, au niveau des délais d'apparition des effets, de la durée de ces effets et de l'intensité des manifestations.

Niveau émétisant (incidence)	
Hautement émétisant Risque de NVCI > 90%	Cisplatine (> 50 mg/m ²)
	Cyclophosphamide (> 1,5 g/m ²)
	Dacarbazine
	Procarbazine

Moyennement émétisant Risque de NVCI entre 31 et 90%	Carboplatine
	Doxorubicine
	Imatinib
	Ifosfamide
	Irinotécan
	Epirubicine
Faiblement émétisant Risque de NVCI entre 10 et 30%	5-Fluorouracile
	Capécitabine
	Cetuximab
	Docétaxel
	Etoposide
Très faiblement émétisant Risque de NVCI < 10%	Bléomycine
	Erlotinib
	Vinblastine

Tableau 10 : Niveau émétisant des médicaments anticancéreux (32)

II.1.4 Antiémétiques

II.1.4.1 Les antagonistes des récepteurs 5-HT3

Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 ou “sétrons” vont réduire l’apparition et l’intensité des NVCI en empêchant la sérotonine libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale, de provoquer la transmission de l’influx afférents au système nerveux par le nerf vague. Ainsi ils bloquent la stimulation de la chémo-récepteurs trigger zone (CTZ) et empêchent le réflexe émétique.

Les sétrons sont efficaces sur la prévention des NVCI aigus mais nettement moins sur les NVCI retardés. On peut expliquer cela par le fait que le pic de sérotonine est obtenu 6 heures après l’administration du produit et ne cesse de diminuer ensuite. Ce qui montre que les NVCI retardés ne sont pas associés à la sérotonine mais à d’autres neuromédiateurs comme la substance P. (30)

Les sétrons sont utilisés lors de l’administration de chimiothérapie hautement à moyennement émétisante et montrent de bons résultats.

L’efficacité de la forme *per os* est équivalente à la forme intraveineuse mais cette dernière peut être privilégiée en cas de vomissements importants afin de s’assurer de la bonne absorption du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Céphalées (10 à 20%) : prescription de paracétamol possible
- Constipation : proposer un laxatif osmotique
- Flush, sensation de chaleur
- Allongement de l'intervalle QT : ECG avant le début du traitement. Attention à l'association avec d'autres médicaments modifiant le QT (antiarythmique, diurétique, neuroleptique) (33)

Nous nous concentrerons ici sur les sétrons administrés par voie orale en relais de l'administration intraveineuse hospitalière.

A ce jour en France, deux sétrons sont utilisés dans la prévention des NVCI, l'Ondansétron (Zophren®) et le Granisétron (Kytril®).

Un troisième sétron, l'Akynzéo®, association d'un antagoniste 5-HT3 (Palonosetron 0,5 mg) et d'un antagoniste NK-1 (Netupitant 300 mg) est également utilisé dans la prévention des NVCI.

Antagoniste des récepteurs 5-HT3	Surface corporelle	J1	J2-J6
Ondansétron (Zophren®)	< 0,6 m ²	2 mg sous forme sirop après 12h	2 mg toutes les 12h
	> 0,6 m ² et < 1,2 m ²	4 mg sous forme sirop, comprimés ou lyophilisat oral après 12h	4 mg sous forme sirop, comprimés ou lyophilisat oral toutes les 12h
	> 1,2 m ²	8 mg sous forme sirop, comprimés ou lyophilisat oral après 12h	8 mg sous forme sirop, comprimés ou lyophilisat oral toutes les 12h
Granisétron (Kytril®)	Adulte > 1,2 m ²	1 mg 2 fois/j ou 2 mg en une prise	1 mg 2 fois/j ou 2 mg en une prise
Netupitant + Palonosetron (Akynzéo®)	Adulte > 1,2 m ²	300 mg/0,5 mg une gélule en prise unique	

Tableau 11 (personnel) : posologies recommandées pour l'administration orale des antagonistes 5-HT3 (34)

La dose initiale de Ondansétron est de 8 mg administrée 2 heures avant une chimiothérapie moyennement à fortement émétisante. Un relais par la forme orale peut être poursuivi jusqu'à 5 jours après la cure, avec une dose de 8 mg administrée toutes les 12 heures.

La première dose de Granisétron doit être administrée dans l'heure précédant la cure et le traitement pourra être poursuivi jusqu'à 7 jours après la chimiothérapie.

L'Akynzéo® doit être administré en une seule prise une heure avant le début de chaque chimiothérapie. La prescription de ces spécialités nécessite une ordonnance d'exception.

II.1.4.2 Les antagonistes des récepteurs NK-1

La substance P est un neuromédiateur qui agit par stimulation des récepteurs NK-1. Ces récepteurs NK-1 sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal mais également au niveau du bulbe rachidien, et semble être impliqués dans la genèse des NVCI retardés. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK-1 figure parmi les dernières étapes de la pathogenèse de la réponse émétique.

Les antagonistes NK-1 agissent sur la phase aiguë, bien qu'ils soient moins efficaces que les sétrons, mais surtout sur la phase retardée des NCVI.

L'association d'un antagoniste NK-1 aux autres médicaments anti-émétiques comme les sétrons ou les corticoïdes, a nettement amélioré la prise en charge des NCVI dans les chimiothérapies moyennement et hautement émétisante.

L'Aprépitant (Emend®) et le Rolapitant (Varuby®) sont les antagonistes NK-1 utilisés par voie orale, ils sont réservés à l'adulte.

Un troisième antagoniste NK-1 administré par voie orale, l'Akynzéo® (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg), est une association avec un sétron.

Antagoniste NK-1	J1	J2-J3
Aprépitant (Emend®) 125 mg / 80 mg / 80 mg comprimé	125 mg	80 mg à J2 80 mg à J3
Rolapitant (Varuby®) 90 mg comprimé	180 mg	
Netupitant + Palonosetron (Akynzéo®)	300 mg/0,5 mg une gélule en prise unique	

Tableau 12 (personnel) : posologies recommandées des antagonistes NK-1 (34)

La prise d'Emend® 125 mg doit avoir lieu dans l'heure précédant la chimiothérapie.

Le Varuby® est utilisé dans le cadre d'un schéma thérapeutique en association avec un antagoniste 5-HT3 et de la dexaméthasone.(35)

Deux comprimés de 90 mg doivent être administrés dans les 2 heures précédant chaque cycle de chimiothérapie avec un intervalle de deux semaines entre chaque prise.

L'Akynzéo® doit être administré en une seule prise une heure avant le début de chaque chimiothérapie.

Les antagonistes NK-1 sont des médicaments bien tolérés, l'effet indésirable le plus fréquent étant la fatigue. Parmi les autres effets rapportés, on retrouve le hoquet, la constipation, les troubles dyspeptiques et l'anorexie.

Cependant, leurs métabolisations par le cytochrome P450 CYP3A4 leur confèrent un potentiel d'interactions médicamenteuses significatives.

Une attention particulière doit être observée lors de l'administration d'anticancéreux métabolisés eux aussi par le CYP3A4, tels que l'étoposide, l'irinotécan, la vinorelbine, le docétaxel ou le paclitaxel, même si les études de pharmacocinétiques n'ont pas montrées de risque significatif.

De même, la dose habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50% lors de l'administration concomitante avec l'Aprépitant.

La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite, métabolisés par le CYP3A4, tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le fentanyl... (36)

Interactions cliniquement significatives	Agents antinéoplasiques	Cyclophosphamide IV Cabazitaxel IV
	Agents non antinéoplasiques	Dexaméthasone PO Kétoconazole Midazolam Oxycodone
Interactions "possiblement" significatives	Agents antinéoplasiques	Erlotinib Ifosfamide
	Agents non antinéoplasiques	Tacrolimus Paroxétine PO Quétiapine PO

Tableau 13 (personnel) : médicaments évalués pour une interaction médicamenteuse avec les antagoniste NK-1 (liste non exhaustive)

La prise en charge des ces spécialités nécessitent une ordonnance d'exception.

II.1.4.3 Les corticostéroïdes

Le mécanisme d'action des corticoïdes n'est pas encore bien élucidé, mais leur efficacité est clairement démontrée. Les corticoïdes diminueraient les NVCI en limitant l'inflammation et la production de prostaglandines au niveau du système nerveux central.

A noter que les corticoïdes potentialisent l'effet des autres anti-émétiques comme les sétrons, ils sont donc utilisés en association avec d'autres anti-émétiques lors de chimiothérapie moyennement à hautement émétisante.

Ils peuvent également être administrés seuls dans la prévention des NVCI retardés lors de cure faiblement émétisante.

On retrouve l'utilisation des corticoïdes dans le traitement des NVCI aigus ainsi que dans dans celui des NVCI retardés.

A dose équivalente, tous les corticoïdes sont aussi efficaces.

Nom de la molécule	Posologie
Dexaméthasone (Dectancyl® <i>per os</i>)	8 à 20 mg/j
Méthylprednisolone (Medrol® <i>per os</i>)	40 à 100 mg/j
Prednisone (Cortancyl® <i>per os</i>) / Prednisolone (Solupred® <i>per os</i>)	50 à 125 mg/j
Hydrocortisone (<i>per os</i>)	200 à 500 mg/j

Tableau 14 (personnel) : posologies pour l'administration des corticoïdes dans le cadre des NVCI (27)

Dans le cadre du traitement des NVCI, les corticoïdes sont administrés pendant une courte durée et les effets indésirables majeurs rencontrés sont l'euphorie, l'insomnie, des troubles gastro - intestinaux, une augmentation de l'appétit, l'apparition d'acné.

II.1.4.4 Les antidopaminergiques

Leurs actions antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques D2 périphériques et centraux (CTZ) leur confèrent leurs pouvoirs antiémétiques. Ils furent les premiers antiémétiques utilisés dans le traitement des NVCI.

Les antidopaminergiques peuvent être utilisés dans en prémédication des NVCI aigus dans le cadre de chimiothérapie faiblement émétisante ou en association à d'autres antiémétiques (sétrons, NK-1) pour des chimiothérapies moyennement émétisantes.

Au sein des antidopaminergiques, on retrouve plusieurs familles dont les benzamides avec le métoclopramide (Primpéran®), les phénothiazines avec le métopimazine (Vogalène®) et enfin un antidopaminergique périphérique, la dompéridone (Motilium®).

Familles d'antidopaminergiques	Posologie
Benzamides - Métoclopramide (Primpéran®)	1 à 3 mg/kg en IM, IV en perfusion 20 mg <i>per os</i> toutes les 8 heures (adulte) 0,5 à 1 mg/kg par jour (enfants de 1 à 18 ans)
Phénothiazines - Metopimazine (Vogalène®)	15 mg <i>per os</i> ou lyoc, 10 mg par voie rectale, 10 mg IM ou IV de 4 à 6 fois/j
Dompéridone (Motilium®)	10 mg <i>per os</i> 3 fois/j (> 12 ans)

Tableau 15 (personnel) : posologies des antidopaminergiques dans le traitement des NVCI (34)

L'administration se fait de préférence avant le début de la cure de chimiothérapie, dans ce cas c'est la forme IV ou IM qui est utilisée. Les forme *per os* sont utilisés en relais.

La durée maximale du traitement par ces antidopaminergiques est de 5 jours.

La prise de ces spécialités peut entraîner somnolence, hypotension, asthénie et diarrhées.

Le Primpéran® et le Vogalène® traversant la barrière hémato-encéphalique, des troubles extrapyramidaux (dyskinésie, dystonie) peuvent apparaître à doses élevées.(37)

L'administration concomitante de lorazépam (Temesta®) peut prévenir la survenue de ces troubles extrapyramidaux.

Le Motilium ne passant pas cette barrière, il ne présente pas ces risques extrapyramidaux par contre des troubles du rythme cardiaque peuvent être observés.

L'association de plusieurs antidopaminergiques n'est pas recommandée, au vue de leurs profils similaires d'effets indésirables

Face à des NVCI réfractaires à ces traitements, d'autres antidopaminergiques peuvent être utilisés. C'est la cas de la chlorpromazine (Largactil®) et de l'halopéridol (Haldol®). Ces deux neuroleptiques ont une action antiémétique de par leurs actions antidopaminergiques. Compte tenu de leurs effets indésirables (sédation, réactions extrapyramidales) ils sont utilisés hors AMM.

II.1.4.5 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines ont une action agoniste des récepteurs centraux GABA, modulant l'ouverture du canal chlore. Cette action leurs confèrent un pouvoir anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant, myorelaxant, hypnotique et amnésiant.

Dans ce contexte, les benzodiazépines ne sont pas administrés pour une action antiémétique mais pour leurs pouvoirs anxiolytique et amnésiant et sont utilisés dans le traitement des NVCI anticipés.

L'administration de benzodiazépines permet de diminuer l'appréhension du patient lors de la cure et d'augmenter son bien être.

De plus ils diminuent les réactions extrapyramidales des patients recevant un traitement par antagoniste dopaminergique (Primpéran® et Vogalène®).

Deux benzodiazépines sont préconisés car à demi - vie courte, il s'agit du lorazépam (Temesta®) et de l'alprazolam (Xanax®).

Benzodiazépines anxiolytiques	Posologie
Lorazepam (Temesta®)	0,5 à 2,5 mg/prise jusqu'à 7,5 mg/j (adulte)
Alprazolam (Xanax®)	0,25 à 0,5 mg/prise jusqu'à 4 mg/j (adulte)

Tableau 16 (personnel) : posologies d'administration des benzodiazépines (38)

Les effets indésirables les plus fréquents sont ; sédation, état confusionnel, constipation, dysfonctionnement sexuel.

II.1.4.6 Autres médicaments

- **Olanzapine (Zyprexa®)**

L'olanzapine est un antipsychotique ayant des propriétés anti émétisante, de par son action antagoniste des récepteurs dopaminergique D2, sérotoninergique 5-HT2 ainsi que sur d'autres récepteurs cérébraux (dopaminergiques D1, histaminiques, noradrénergiques, muscariniques).

Il a été démontré une réelle efficacité de l'olanzapine en association avec d'autres antiémétiques (sétron, NK-1,...) dans le traitement des NVCI lors de cure de chimiothérapie hautement émétisante, avec une diminution des ces effets de 25 à 50%. (39)

La dose recommandée est de 10 mg *per os* à J1 ainsi qu'à J2 jusqu'à J5. Mais une incertitude réside dans cette recommandation et compte tenu des effets indésirables (sommolence, sédation, fatigue) une dose de 5 mg pourrait être aussi efficace et mieux tolérée par le patient. (40)

Depuis juillet 2016 aux Etats-Unis, l'olanzapine fait l'objet lors d'un vaste essai clinique de phase III dans la prophylaxie des NVCI. Les premiers résultats ayant été jugés "convaincants" il a été inclus dans les protocoles antiémétiques pour les patients traités par chimiothérapie hautement émétisante, autant dans la phase aiguë que la phase retardée. (41)

En France, l'olanzapine est utilisé hors AMM dans le cadre de prévention des NVCI pour les cures à potentiel hautement émétisant à posologie de 5 mg par jour jusqu'à 5 jours. Il est également utilisé en traitement de secours pour des NVCI réfractaires.

- **Le gingembre**

Associé à une thérapie antiémétique standard (sétron, corticoïde,...), le gingembre (à dose de 0,5 g à 1g) a montré une efficacité sur les nausées et vomissements aigus. Aucune efficacité sur les NVCI retardés et anticipés n'a été démontré.

La société américaine d'oncologie mentionne son intérêt comme traitement additionnel pour les nausées aigus mais aucun guide n'a inclus son utilisation dans les protocoles de prophylaxie des NVCI.

II.1.5 Protocoles

La choix du protocole de prophylaxie des NVCI doit permettre l'absence de vomissements, de nausées ou même d'une simple perte d'appétit.

Deux types de prophylaxie, une primaire et une secondaire, sont utilisées dans ces protocoles. (figure 4)

La prophylaxie primaire est l'administration d'un traitement préventif dès la première cure de chimiothérapie. Son objectif est d'éviter l'apparition de NVCI dès le premier cycle, mais elle est également importante afin de prévenir les possibles risques de NVCI anticipés lors des prochaines cures.

La prophylaxie secondaire est un traitement préventif réévalué qui est prescrit à la suite de nausées et/ou vomissements survenues lors du cycle précédent et ceux malgré une prophylaxie bien conduite.(27)

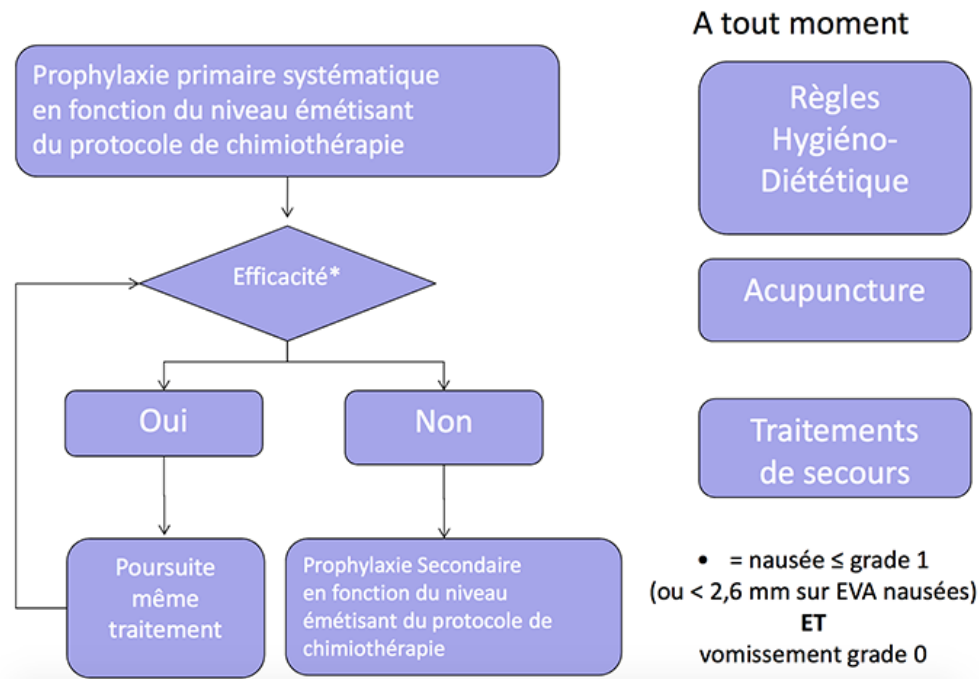


Figure 4 : Prise en charge des NVCI. (32)

Des traitements de secours peuvent être utilisés pour soigner les nausées et/ou vomissements apparus malgré une prophylaxie bien conduite.

Ces traitements de secours peuvent être administrés pendant la chimiothérapie :

- Sétron : augmentation de la posologie jusqu'à 16 mg en dose unique
- Anti D2 : Métoprolamide 30 mg en IV de 15 minutes
- Benzodiazépine : si échec des solutions précédentes

Ces traitements de secours peuvent aussi être utilisés pendant les 24 heures suivant la cure (+/- Sétrons, +/- Anti D2, +/- Benzodiazépine) ou alors en phase retardée (+/- Anti D2, +/- Benzodiazépine).

Afin de définir la prophylaxie primaire, il est impératif de commencer par définir le potentiel émettant des molécules de chimiothérapie. Grâce à cela on pourra définir le niveau émettant du protocole, ce qui permettra de choisir la bonne prophylaxie.

Enfin en fonction des facteurs de risque du patient, une adaptation du protocole sera envisagée.

A noter que c'est la molécule la plus émettante qui donne le niveau global du protocole et qu'en cas de polychimiothérapie, le protocole est établie sur la molécule la plus émettante. L'effet émettante n'est pas additionnel, si deux molécules sont moyennement émettantes alors on appliquera un protocole moyennement émettante.

En cas de nombreux facteurs de risques individuels, un prophylaxie "surclassée" sera utilisée, c'est-à-dire l'application du prophylaxie primaire du niveau émettante supérieur dès le premier cycle de chimiothérapie. (12)

Prophylaxie des NVCI pour une chimiothérapie à potentiel hautement émétisant.

Prophylaxie	NVCI aigus	NVCI retardés
Primaire	Sétons + Aprepitant (Emend®) + Corticoïdes	Aprepitant (Emend®) J2-J3 + Corticoïdes J2-J4
	Sétons + Rolapitant (Varuby®) + Corticoïdes	Corticoïdes J2-J4
	Palonosetron + Netupitant (Akinzeo®) + Corticoïdes	Corticoïdes
Secondaire	<ul style="list-style-type: none"> + Benzodiazépine (1 heure avant) + Anti-D2 pendant la chimiothérapie + Olanzapine (hors AMM) 	<ul style="list-style-type: none"> + Benzodiazépine (1 heure avant) + Anti-D2 pendant la chimiothérapie + Olanzapine (hors AMM)

Tableau 17 (personnel): Résumé des recommandations sur l'administration d'antiémétiques dans la prophylaxie des NVCI lors de l'administration d'une chimiothérapie hautement émétisante d'après l'ASCO, la MASC et le NCCN.(42)

Prophylaxie des NVCI pour une chimiothérapie à potentiel moyennement émétisant.

Prophylaxie	NVCI aigus	NVCI retardés
Primaire	Sétons + Aprepitant (Emend®) + Corticoïdes	Aprepitant (Emend®) J2-J3
	Sétons + Rolapitant (Varuby®) + Corticoïdes	
	Palonosetron + Netupitant (Akinzeo®) + Corticoïdes	
Secondaire	<ul style="list-style-type: none"> + Benzodiazépine (1 heure avant) + Anti-D2 pendant la chimiothérapie + Olanzapine (hors AMM) 	<ul style="list-style-type: none"> + Corticoïdes + Benzodiazépine (1 heure avant) + Anti-D2 pendant la chimiothérapie + Olanzapine (hors AMM)

Tableau 18 (personnel): Résumé des recommandations sur l'administration d'antiémétiques dans la prophylaxie des NVCI lors de l'administration d'une chimiothérapie moyennement émétisante d'après l'ASCO, la MASC et le NCCN.(42)

- **Prophylaxie des NVCI pour une chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant.**

Prophylaxie	NVCI aigus	NVCI retardés
Primaire	Corticoïde seul ou anti-D2	Pas de prophylaxie
Secondaire	Corticoïdes + anti-D2 + Sétrons + Olanzapine (hors AMM)	Pas de prophylaxie

Tableau 19 (personnel): Résumé des recommandations sur l'administration d'antiémétiques dans la prophylaxie des NVCI lors de l'administration d'une chimiothérapie faiblement émétisante d'après l'ASCO, la MASC et le NCCN.(42)

- **Prophylaxie des NVCI pour une chimiothérapie à potentiel très faiblement émétisant.**

Prophylaxie	NVCI aigus	NVCI retardés
Primaire	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie
Secondaire	+ Anti-D2 + Olanzapine (hors AMM)	Pas de prophylaxie

Tableau 20 (personnel): Résumé des recommandations sur l'administration d'antiémétiques dans la prophylaxie des NVCI lors de l'administration d'une chimiothérapie très faiblement émétisante d'après l'ASCO, la MASC et le NCCN.(42)

Il existe néanmoins quelques cas particuliers ne figurant pas dans ces protocoles :

- **Chimio prophylaxie en continue**

Dans le cadre d'une chimiothérapie en continu comme avec la Capécitabine (Xeloda®) l'utilisation prolongée des corticoïdes n'est pas recommandé. La prise d'un antagoniste D2 (Métopimazine ou Métopropramide) une heure avant la cure est privilégiée, en cas d'échec l'utilisation d'un sétron (Aprépitant) sera recommandé. (32)

- **Chimiothérapie à risque d'interactions médicamenteuses avec l'aprépitant**

Certains molécules de chimiothérapie sont à risque d'interaction avec l'aprépitant de par leurs métabolisations communes par le CYP450 3A4. Par prudence on retire les antagonistes NK1 du protocole de prophylaxie. (32)

- **Chimiothérapie sur plusieurs jours**

Lors de l'administration de chimiothérapie sur plusieurs jours comme le 5-FU par exemple, chaque jour d'administration de cure est considéré comme J1.

En prenant l'exemple du 5-FU administré à J1 et J2 ; la première dose 125 d'Emend® sera donnée à J1 et 80 mg d'Emend® sera jusqu'à deux jours après la dernière injection, soit de J2 jusqu'à J4. (32)

Le traitement antiémétique sera systématiquement réévalué par un médecin avant le début de chaque cure de chimiothérapie et réadapté si nécessaire. Il est important de ne pas négliger ces effets car ses retentissements que sont la dénutrition, la déshydratation, la perte de poids à risque pour le patient.

II.1.6 Les règles hygiéno - diététiques

Elles sont importantes pour prévenir non seulement les NVCI mais également pour éviter la déshydratation et la dénutrition pouvant en être les conséquences.

En cas de perte d'appétit, il est conseillé de :

- Favoriser l'hydratation : boire en petite quantité mais souvent
- Fractionner l'alimentation en plusieurs petits repas (6 à 8 collations par jour)
- Enrichir l'alimentation (beurre, crème, oeuf, sauce,...)
- Favoriser les aliments à haute densité calorique (céréales, biscuits,...)
- Encourager la prise de compléments alimentaires (Fortimel®, Clinutren®) (43)

Ces compléments alimentaires hypercaloriques et hyper - protéiques peuvent être prescrits et sont pris en charge par la sécurité sociale.

On peut les retrouver en sucrés sous forme de yaourt à boire, de compotes ou en salés dans des potages ou des plats préparés.

Ces compléments alimentaires ne doivent en aucun cas se substituer à un repas mais être une collation qui aide le patient à maintenir ses apports caloriques.

En cas de nausées, vomissements, il est privilégié de :

- Proposer des repas froids pour éviter les odeurs fortes
- Manger lentement
- Privilégier les aliments dont l'odeur et le goût sont agréables au malade
- Proposer des boissons au goût des patients entre les repas (eau, jus, infusions,...)
- Utiliser, si besoin, une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
- Eviter la position allongée dans les 30 minutes qui suivent le repas
- Manger des sorbets, boire des gelées
- Eviter les aliments lourds difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés
- Pratiquer des soins de bouche après les vomissements
- Eviter de fumer (44)

II.1.7 Les traitements complémentaires

II.1.7.1 Homéopathie

L'homéopathie s'inscrit dans l'accompagnement d'un traitement antiémétique conventionnel et ne doit en aucun cas remplacer ce traitement.

En prévention des nausées :

- Nux vomica 5CH ou D10 : 3 granules 3 fois par jour, à commencer la veille de la cure et jusqu'à la fin des nausées
- Phosphorus 15CH ou D30 : 3 granules le soir la veille de la cure jusqu'à J2

En traitement curatif :

- Ipeca 9CH si échec avec Nux Vomica : 1 dose en 9 CH du médicament choisi la veille de la CT, puis 3 granules 3 à 4 fois par jour selon la fréquence des nausées
- Ignatia amara 9CH si nausées d'anticipation : 1 dose en 9 CH du médicament choisi la veille de la CT, puis 3 granules 3 à 4 fois par jour selon la fréquence des nausées
- Colchicum si nausées aux odeurs : 1 dose en 9 CH du médicament choisi la veille de la CT, puis 3 granules 3 à 4 fois par jour selon la fréquence des nausées (45)

II.1.7.2 Acupuncture et Electrostimulation

L'acupuncture est une discipline thérapeutique issue de la tradition médicale chinoise. C'est un terme générique désignant l'ensemble des techniques de stimulation de points précis du corps.

Cette stimulation se fait principalement par :

- L'implantation et la manipulation d'aiguille et/ou une stimulation thermique
- Elle peut être électrique (électrostimulation), laser ou mécanique (acupression)

L'acupuncture est indiquée, en complément des traitements antiémétiques conventionnels, dans la prise en charge des NVCI, en particulier les NVCI aigus. Les données actuelles ne permettent pas d'affirmer son efficacité sur les NVCI retardés. (46)

Le traitement par acupuncture nécessite l'accord du patient et un personnel médical formé.

L'électrostimulation a montré des résultats supérieurs à l'acupuncture simple sur la diminution de l'incidence des NVCI aigus.

Il a aussi été montré une diminution de la sévérité des NVCI aigus par acupression.

Les points utilisés sont le 6MC, +/- le 36E et le 4Rp.

Les séances sont à pratiquer la veille ou quelques heures après la chimiothérapie.

Les effets indésirables sont principalement ceux de l'électrostimulation : rash cutanée transitoire, irritation, voire une aggravation de la paresthésie chez les patients souffrant de neuropathie périphérique.

L'acupuncture est un soin de support en oncologie. (46)

II.2 Les troubles du transit

II.2.1 Diarrhée

II.2.1.1 Physiopathologie et grades

La diarrhée se traduit par l'émission quotidienne trop fréquente de selles trop abondantes, liquides ou pâteuses (poids > 300 g/j). En pratique on parle de diarrhée lorsqu'il y'a plus de trois selles molles ou liquides par jour, causant ou non des douleurs dans l'abdomen (coliques) et/ou le rectum (ténésme et/ou épreinte). (47)

La diarrhée peut être une conséquence directe du cancer. Les cancers colorectaux se développent souvent en silence, néanmoins certains signes tel qu'une diarrhée qui se prolonge, peuvent être révélateurs de la maladie. (48)

D'autres étiologies peuvent expliquer la survenue de diarrhée comme la résection digestive, les infections bactériennes ou virales, l'anxiété ou les traitements anticancéreux.

Pour ces derniers, la diarrhée est un effet très fréquent. La physiopathologie des diarrhées médicamenteuses ainsi que leurs prises en charge est à distinguer en fonction du type de thérapie oncologique utilisée (chimiothérapie cytotoxique, thérapie ciblée ou immunothérapie).

La diarrhée peut entraîner pour le patient une :

- Déshydratation
- Hypokaliémie
- Dénutrition par perte de nutriments essentiels
- Perte de poids
- Fatigue
- Hospitalisation

En fonction de sa durée et de sa gravité, la diarrhée peut avoir des conséquences sur la qualité de vie du patient, sur son adhésion au traitement, peut imposer une adaptation de dose voire un report du traitement et donc une perte de chance pour le patient. Par conséquent, elle ne doit jamais être sous - estimée.

Diarrhées sous cytotoxique

De nombreuses thérapies peuvent entraîner des diarrhées dont la gravité et la fréquence dépendent du dosage, du mode d'administration et de leurs associations.

Les protocoles les plus susceptibles d'engendrer des diarrhées sont ceux comprenant le 5-Fluorouracile, la Capécitabine avec une incidence de 50 à 80% (dont 30% de grade 3 à 4), l'Irinotécan avec une incidence de 80% (dont 30% sévère), le Docétaxel ou Paclitaxel (5 à 8% de grade 3 à 4). (49)

Les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle étant des cellules à pouvoir prolifératif élevé, elles sont une cible privilégiée pour les thérapies cytotoxiques qui induisent des lésions de la muqueuse grêle (apoptose, atrophie villositaire, hypoplasie des cryptes). Ces lésions entraînent un dysfonctionnement des cellules avec perte de villosités et perturbation enzymatique. Il en résulte un déséquilibre entre l'absorption et la sécrétion. Des phénomènes inflammatoires sont également associés à ce déséquilibre. (50)

Diarrhées sous thérapie ciblée

Lors de traitement par un inhibiteur de tyrosine - kinase, la diarrhée est un effet indésirable dose - dépendant, affectant près de 50% des patients sous TKI anti-VEGFR et jusqu'à 95% (dont 5 à 20% de grades 3 à 4) sous anti-EGFR. La diarrhée apparaît précocement et persiste tout long du traitement. Les anticorps monoclonaux peuvent également engendrer des diarrhées mais celles - ci sont nettement moins fréquente qu'avec un TKI ciblant la même voie. (51)

C'est l'effet anti-prolifératif des TKI qui expliquerait leurs toxicités sur la muqueuse grêle saine, d'autant plus lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Pour les TKI anti - VEGFR, le mécanisme actuel privilégié est l'inhibition de ces récepteurs au niveau du colon, qui entraînerait une dérégulation des transporteurs actifs du chlore et des diarrhées sécrétoires par excès de chlore dans la lumière intestinale. (52)

Diarrhée sous immunothérapie

Près de 30% des patients traités par Ipilimumab (anti CTLA-4) présente des diarrhées (dont un tiers de grades 3 à 4). Elles apparaissent en moyenne 6 à 7 semaines après la première administration et peuvent durer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. (53)

Cet effet indésirable des immunothérapies est lié à l'activation du système immunitaire, non pas contre la tumeur mais contre les composants du soi. C'est cette auto - immunité, qui est pour des raisons inconnues, dirigée contre le système digestif (colon, foie, pancréas) et va être responsable des diarrhées sous immunothérapie. (49)

Mais le système digestif n'est pas le seul organe touché, d'autres comme la peau, les glandes endocrines ou les poumons peuvent être ciblés.

Il est très important de reconnaître ce type d'effet indésirable, appelé "immune related adverse event" car il nécessite une prise en charge spécifique.

Grades	Diarrhées
Grade 1	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de < 4 selles/jour- Augmentation légère de la production au niveau de la stomie
Grade 2	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de 4 à 6 selles/jour- Augmentation modérée de la production au niveau de la stomie
Grade 3	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de > 7 selles/jour- Incontinence- Hospitalisation indiquée- Augmentation sévère de la production au niveau de la stomie- Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en jeu du pronostic vital - Nécessite une prise en charge en urgence
Grade 5	<ul style="list-style-type: none"> - Décès

Tableau 21 (personnel) : Classification de l'intensité des diarrhées du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

II.2.1.2 Traitements médicamenteux

Les traitements anti diarrhéiques doivent être pris que si la diarrhée survient et non en préventif. Les diarrhées de grade 1 et 2 seront traitées en ambulatoire par la prise de lopéramide et régime alimentaire.

La survenue de diarrhées de grade 3 à 4 ou de grades 1 à 2 avec signes de gravité :

- douleurs abdominales, nausées - vomissements,
- état fébrile, altération de l'état générale
- ou lorsqu'il y'a augmentation de plus de 4 selles/jour par rapport à l'état initiale, malgré la prise d'anti diarrhéique nécessite une prise en charge hospitalière. (33)

Molécules	Posologie
Lopéramide <ul style="list-style-type: none"> - 2 mg : Imodium® - 1 mg : Arestal® - 0,2 mg/mL : Imodium® sol. buvable 	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte > 15 ans : dose initiale de 4 mg puis 2 mg répétés si besoin à chaque selle liquide (max : 16 mg/24h) - Enfant > 8 ans : idem (max < 12 mg/24h)
Racécadotril <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg : Tiorfan® - 30 mg : Tiorfan® sachets 	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte > 15 ans : 100 mg x 3/24h avant les repas, pendant 7 jours maximum - Enfant : 1,5 mg/kg et par prise x 3/24h pendant 7 jours maximum
Diosmectite (Smecta®)	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte : 1 à 2 sachet/prise x 3/24h - Enfant : 1 sachet/prise x 3/24h

Tableau 22 (personnel) : posologies pour l'administration d'anti diarrhéique dans le cadre de la prise en charge de diarrhée induite par anticancéreux (54)

Le lopéramide (Imodium®) est un analogue des récepteurs μ qui diminue le péristaltisme intestinale. Son délai d'action est de 1 à 3h après la prise. Les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, ballonnements, douleurs abdominales.

Il est nécessaire de faire très attention à la prise de lopéramide en cas de diarrhée infectieuse car les bactéries pathogènes ne seront pas éliminées par le transit.

Il est alors primordial de contrôler le risque infectieux et d'informer le patient avant la prise du médicament. En effet, si le patient présente un état fébrile alors il devra s'orienter vers son médecin avant la prise du traitement.

La racécadotril (Tiorfan®) est un inhibiteur de l'enképhalinase intestinale, il protège les enképhaline de leur destruction et favorise ainsi la réabsorption de l'eau et des électrolytes. Ce mécanisme explique l'activité antisécrétoire du racécadotril. Ses principaux effets indésirables sont les nausées et les céphalées. (55)

La prise de Diosmectite (Smecta®) doit se faire avec un intervalle de 2 h de tous autres médicaments (diminution de l'absorption digestive des autres médicaments).

II.2.1.3 Les règles hygiéno - diététiques

Celles - ci doivent permettre d'améliorer la consistance des selles et de prévenir la déshydratation.

Modifier le régime alimentaire :

- Fractionner les repas en 5 à 6 prises alimentaires par jour, en petites quantités
- Favoriser certains aliments :
 - Les viandes non grasses (ex : volaille, jambon blanc), les poissons cuits à la vapeur, plus digestes
 - Les aliments pauvres en fibres comme les féculents (riz, pommes de terre, pâtes), les carottes cuites
 - Les fruits de types bananes, poires, pommes, coings, si possible en compote
 - Les yaourts, fromages à pâte cuite
- Eviter certains aliments
 - Le lait
 - Les jus de fruits et boissons "allégées" avec édulcorant
 - Les crudités
 - Les graisses
 - Les plats en sauce
 - Les légumes verts
 - Les plats épicés
- Augmenter les apports hydriques
 - L'eau, au minimum 1,5 L/jour (sauf avis médical contraire)
 - Les bouillons de légumes
 - Boissons sucrées en petites quantités
 - Favoriser les boissons diététiques riches en électrolytes pour compenser les pertes
 - Buvez à température ambiante
 - Ne buvez pas de café, de thé, d'alcool ou de produits laitiers car ils aggravent les diarrhées
 - Eviter les boissons glacées
- Mesures d'hygiène
 - Se laver les mains à l'eau chaude et au savon après chaque selle et avant chaque repas
 - Toilette intime après chaque selle, s'essuyer avec une serviette douce pour éviter les brûlures de la marge anale
 - Utiliser si besoin des solutions hydro - alcooliques

- Désinfecter régulièrement les surfaces fréquemment touchées (toilettes, poignées de porte,...) à l'eau de javel
- Réduire son anxiété
 - Environnement calme, reposant
 - Prévoyez des périodes de repos, de courtes siestes dans la journée
 - Restez à proximité d'une salle de bain ou de toilettes en cas de nécessité urgente

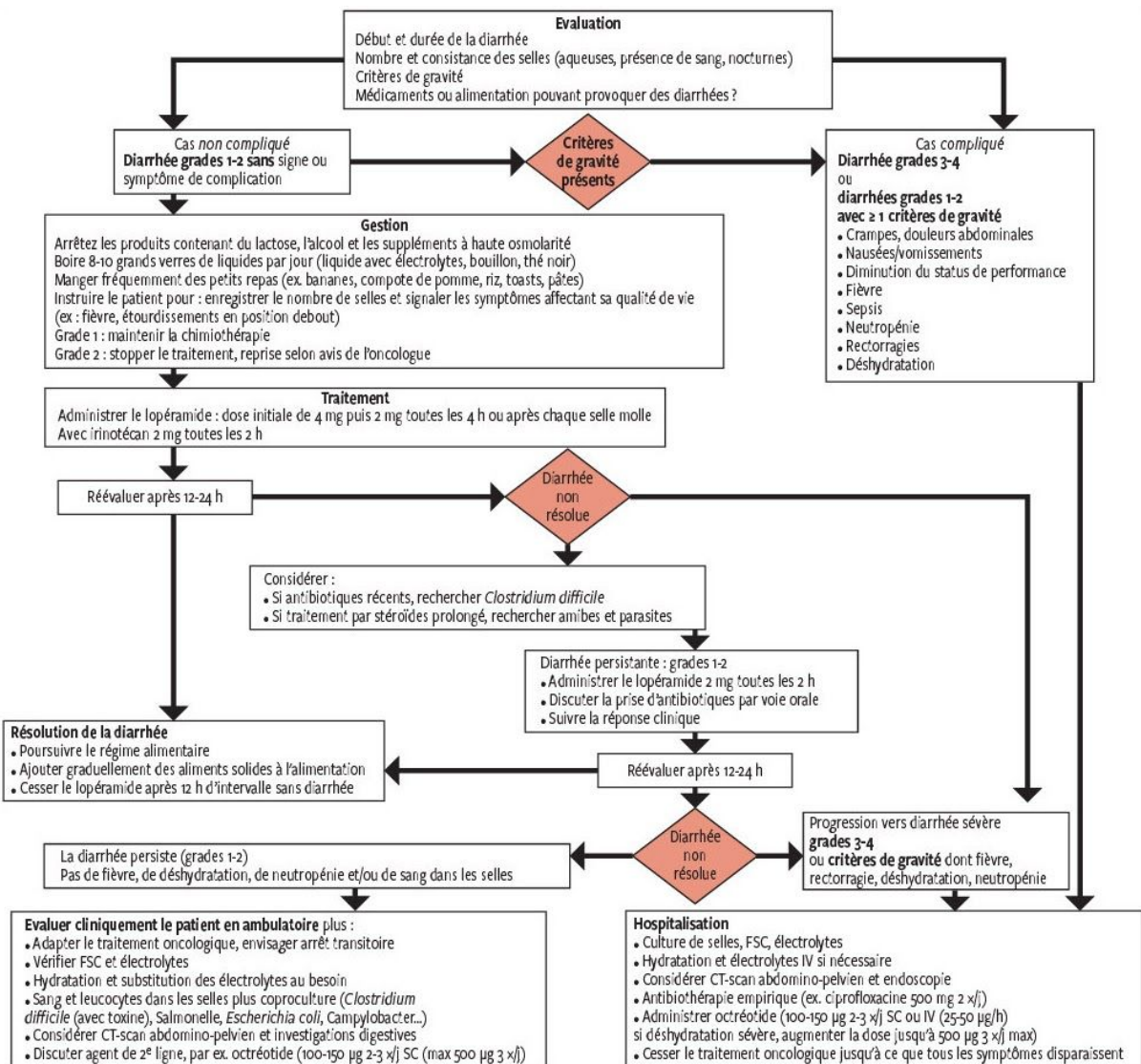


Figure 5 : prise en charge des diarrhées induites par les chimiothérapies classique et thérapies ciblées anti tumorales. (53)

II.2.2 Constipation

II.2.2.1 Physiopathologie et grades

La constipation est la diminution de la fréquence et du nombre de selles (moins de 3 selles/semaine) et/ou la difficulté d'exonération qui provoquent des douleurs, de l'inconfort et parfois des saignements. (56)

Les symptômes associés à la constipation sont :

- Ballonnements
- Crampes ou douleurs
- Gaz
- Perte d'appétit
- Nausées, vomissements
- Abdomen enflé, distendu

La nécessité de traiter la constipation vient souvent d'une mauvaise stratégie de prévention. La constipation est fréquente chez les patients sous chimiothérapie en raison de nombreux facteurs de risques comme la diminution de la motilité intestinale, de l'anorexie, de la diminution des apports hydriques ou la prise de certains médicaments.

Elle doit être dépistée et traitée précocement car elle altère la qualité de vie du patient. Elle est à l'origine de douleurs abdominales, d'inconfort, d'hémorroïdes, fissure anale ou fécalome, qui peut devenir un problème grave. (57)

Plusieurs étiologies à cette constipation.

Tout d'abord les causes organiques, qui sont multiples et doivent être recherchées en cas d'apparition du symptôme puis en cas d'échec des traitements menés.

En effet le cancer lui-même de part ces complications mécaniques, comme la présence d'une tumeur digestive pourra entraîner un syndrome occlusif. Des complications neurologiques dues à l'apparition d'une tumeur ou métastase cérébrale ou médullaire pourraient expliquer une baisse de motilité intestinale responsable de l'effet de constipation. Aussi des complications métaboliques comme une dyskaliémie, dysnatrémie sont susceptibles de provoquer une constipation.

Enfin des complications proctologiques comme les hémorroïdes, une fissure anale ou un abcès peuvent être à l'origine de cet effet.

La deuxième cause de constipation est la prise de médicament lié au traitement de la maladie.

La chimiothérapie (Vinblastine, Vinorelbine), qu'elle soit orale ou intraveineuse est à l'origine de nombreux effets indésirables digestifs dont la constipation.

L'utilisation de morphiniques (morphine, codéine), fréquente en oncologie, peut expliquer l'apparition d'une constipation, de part leurs actions sur les récepteurs μ gastro-intestinaux. La constipation provoquée par morphiniques est élevée, allant de 72 à 87% de patients.

La prise de certains antiémétiques comme les sétrons (5-HT3) ou de certains traitements psychologiques comme des antidépresseurs, anxiolytiques ou neuroleptiques, est un facteur de risque de constipation.(58)

Enfin de nombreuses autres causes peuvent expliquer cet effet indésirable :

- Déshydratation

- Anorexie
- Régime alimentaire pauvre en fibres
- Perte d'activité physique
- Dépression
- Supplémentation en fer
- Surutilisation de laxatifs (59)

La constipation est un effet indésirable très largement accessible à un traitement préventif adapté.

Grades	Constipation
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes occasionnelles ou intermittents - Recours occasionnel à des laxatifs, lavements ou adaptation diététique
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements - Interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> - Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle - Interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en jeu du pronostic vital, nécessite une prise en charge en urgence
Grade 5	<ul style="list-style-type: none"> - Décès

Tableau 23 (personnel) : Classification de l'intensité de la constipation du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

Il est important de repérer et d'informer sur les signes d'alerte qui doivent orienter le patient vers son médecin :

- Absence de selles durant 3 jours
- Présence de sang dans les selles
- Absence de selle durant une journée après la prise d'un laxatif
- Douleurs ou coliques importantes et persistantes dans le bas de l'abdomen et/ou vomissements
- Fausse diarrhée : perte d'une petite quantité de selles molles

II.2.2 Traitements médicamenteux

Toute prescription de chimiothérapie ou de morphinique doit systématiquement s'accompagner d'un ordonnance comprenant un laxatif à prendre à la demande.

On conseillera en première intention un laxatif osmotique de type macrogol ou lactulose, car leur tolérance est supérieure aux laxatifs stimulants qui peuvent être irritants et leurs efficacité est supérieure aux laxatifs de lest, en raison d'apports hydriques souvent trop faible chez les patients.

Type de laxatif	Famille	DCI (Spécialité®)	Posologie
Laxatifs osmotiques	Sucres et Polyols	<ul style="list-style-type: none"> - Lactulose (Duphalac®) - Lactitol (Importal®) - Sorbitol 	A : 1 à 3 sac/jour E : 0,25 g/kg/jour N : 2,5 g/jour
	PEG (polyéthylène glycol)	<ul style="list-style-type: none"> - Macrogol 4000 (Forlax 10g®, Movicol Adulte®) 	A et E > 8 ans : 1 à 2 sac/jour
		<ul style="list-style-type: none"> - Macrogol (Forlax 4g®) 	E > 4 ans : 2 à 4 sac/jour E > 1 an : 1 à 2 sac/jour E > 6 mois : 1 sac/jour
		<ul style="list-style-type: none"> - Macrogol 3350 (Transipeg 5,9g®) 	A : 1 à 2 sac/jour
Laxatifs de lest	Mucilage	<ul style="list-style-type: none"> - Ispaghul (Spagulax®) 	A : 1 à 3 sac/jour
		<ul style="list-style-type: none"> - Psyllium (Transilane®) 	A : 2 à 4 càc/jour ou 1 à 2 sac/jour
		<ul style="list-style-type: none"> - Sterculia (Normacol®) 	A et E > 6 ans : 2 à 4 sac/jour ou 1 à 3 cuillères x 2 à 3 fois/jour
Laxatifs stimulants	Bisacodyl	<ul style="list-style-type: none"> - Dulcolax®, Contalax® 	A : 1 à 2 cp/jour ou 1 sup le soir
	Anthracéniques	<ul style="list-style-type: none"> - Séné, Bourdaine, dragée Fuca®,... 	A : 1 à 2 cp le soir
Lubrifiants - émollients	Huile de paraffine,	<ul style="list-style-type: none"> - Lansoyl® - Melaxose® 	A : 1-2 càs/jour E : ½ à 2 càc/jour

	vaseline	- Transulose®	
Voie rectale	Bicarbonate de Na/K + Tartrate acide de potassium	- Eductyl adulte® - Eductyl enfant®	A : 1 sup A /jour E : 1 sup E /jour
	Sorbitol + Citrate de sodium	- Microlax® - Microlax bébé®	A : 1 tube/jour E : 1 tube /jour

Tableau 24 (personnel) : médicaments et posologie recommandés pour l'administration de laxatif dans le traitement de la constipation (60)

A : adulte

E : enfant

N : nourrisson

Leurs mécanismes d'action et leurs délais d'action diffèrent selon les laxatifs :

- Les laxatifs osmotiques vont attirer l'eau vers les intestins, favorisant l'hydratation et l'augmentation des selles. Leurs délais d'action est de 24 à 48 h
- Les laxatifs de lest permettent d'augmenter la masse fécale en retenant l'eau. Leurs délais d'action est 24 à 72 h, le temps de constituer un bol fécale suffisant
- Les laxatifs stimulants vont irriter la muqueuse intestinale et stimulent le plexus nerveux entérique. Leurs délais d'action est relativement court, 6 à 10 h.
- Les lubrifiants - émoullients vont enrober les selles, retardant la perte d'eau, lubrifiant la paroi intestinale et facilitent le transit/ Leurs délais d'action est de 8 à 72 h.
- Les laxatifs par voie rectale stimulent la muqueuse par leur effet osmotique et le dégagement de gaz. Leur action est quasi immédiate, 5 à 15 minutes.

L'utilisation de ces laxatifs est contre indiquée en cas :

- Douleurs abdominale inconnue
- Obstruction intestinale
- Crampes ou coliques
- Saignements rectaux inexplicés
- Nausées ou vomissements
- Constipation soudaine
- Asthénie, perte de poids

Il est conseillé d'utiliser des laxatifs sur une période ne dépassant pas une semaine, sauf en cas de constipation chronique. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser des laxatifs osmotiques ou de laxatifs de lest.

L'utilisation de laxatifs stimulants est à éviter, sauf en cas de constipation rebelle sous traitement morphinique.

Les principaux effets indésirables sous traitement laxatif sont des ballonnements, des douleurs abdominales, qui seront d'autant plus importante que le délais d'action est court. Des problèmes d'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont à noter avec les lubrifiants - émoullients.

Des effets indésirables spécifiques sont imputables aux laxatifs stimulants:

- Diarrhée, désordre électrolytiques, déshydratation
- Coloration de l'urine (séné)
- Dépendance aux laxatifs
- Pigmentation de l'intestin
- Réaction allergique (bisacodyl)

L'utilisation des laxatifs doit être la plus courte possible en raison de la possible dépendance aux laxatifs ("maladies des laxatifs") qui se traduit par un état de maigreur chronique, perte de sodium et potassium, lésions des muqueuses.

II.2.2.3 Les règles hygiéno - diététiques

Pour lutter contre la constipation, quelques règles sont à suivre :

- Augmenter l'apport quotidien d'aliments riches en fibres de 15 à 40 g/jour :
 - Privilégier certains aliments comme les céréales et graines complètes, les légumes verts, les fruits crus avec la peau, les fruits secs (pruneaux, dattes, abricots)
 - Cette augmentation doit être progressive afin de limiter la survenue de flatulences et ballonnements
- Eviter la consommation d'aliments constipants :
 - Féculents (riz, pommes de terre,...)
 - Certains fruits (banane, pomme, coing) en compote
 - Yaourts, fromages à pâtes dures
- Augmenter les apports hydriques :
 - Boire au minimum 1,5 L d'eau par jour
 - Privilégier les eaux riches en magnésium : Hépar®, Contrex®, Quezac®
 - Prendre des jus de fruits frais, des boissons chaudes
- Avoir une activité physique adaptée régulière, comme de la marche par exemple
- Se présenter à la selle à heure fixe pour habituer l'organisme à un horaire régulier, dans un moment calme
- Utiliser un marche - pied en cas de constipation terminale (61)

II.3 Effets indésirables au niveau buccal

II.3.1 Mucite

II.3.1.1 Physiopathologie et grades

La mucite est une inflammation aiguë des muqueuses digestives pouvant survenir sur l'ensemble du tractus digestif et liée au traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Elle est le plus souvent localisée au niveau de la bouche, on parle alors de stomatite (ou mucite buccal), mais on peut également la retrouver au niveau du pharynx (mucite pharyngée), au niveau de l'intestin grêle (mucite gastro-intestinale) ou encore au niveau de la muqueuse rectale (rectite). (62)

La mucite débute par un simple érythème avec avec sensation de brûlures et desquamation mais peut se transformer en ulcérations profondes, extrêmement douloureuses, empêchant alors le patient de s'alimenter, voire de s'hydrater. Sa sévérité se mesure grâce au score de l'OMS qui grade l'intensité de la mucite :

Niveaux	Symptômes
0	Pas de mucite ou érythème
1	Érythème et sensation désagréable (douleur) - Pas d'ulcère
2	Ulcères ± érythème - Alimentation solide possible
3	Ulcères ± érythème - Nécessité d'un régime hydrique (alimentation solide impossible)
4	Ulcères - Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire

Tableau 25 (personnel) : score OMS - sévérité des mucites (63)

L'apparition de cet effet s'explique par le fait que les cellules de la muqueuse buccale ayant un fort potentiel prolifération, sont très sensibles à l'action de la chimiothérapie cytotoxique. En effet, l'action des médicaments anticancéreux provoque une altération des brins ADN dans l'épithélium basal et la sous - muqueuse, générant des radicaux libres et la production de cytokines pro-inflammatoires. Ceci aboutit à la stimulation des voies de l'immunité menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

Ce cycle est alors amplifié, la création de nouvelles lésions et la libération supplémentaires de cytokines et l'infiltration par les cellules mononucléaires provoquant l'ulcération de la muqueuse. (64)

Le mécanisme et la sévérité de toxicité buccale des thérapies ciblées diffèrent, mais ne doivent pas être sous - estimés.

Grades	Mucite
Grade 1	- Asymptomatique ou symptômes légers, ne nécessite pas de traitement (figure 6)
Grade 2	- Douleur modérée - Pas de modification de la prise alimentaire, nécessitant une modification diététique (figure 6)
Grade 3	- Douleur sévère - Interfère avec la prise alimentaire orale (figure 6)
Grade 4	- Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge urgente (figure 6)
Grade 5	- Décès

Tableau 26 (personnel) : Classification de la sévérité de la mucite du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

Les mucites apparaissent le plus souvent 3 à 5 jours après l'administration du traitement anticancéreux et elles s'estompent 2 semaines après l'arrêt du traitement, mais peuvent persister plus longtemps.

Elles doivent être traitées le plus précocement possible, car elles peuvent engendrer des difficultés à s'alimenter et dégrader l'état du patient. Les mucites exposent également à un risque de surinfection, notamment en cas de neutropénie. Les mucites orales peuvent être aussi à l'origine d'un report de traitement, une réduction de dose, un découragement pour les futures cures. Enfin elles ont un impact psychosocial majeur, en raison de leur caractère douloureux et de l'impact sur l'élocution.

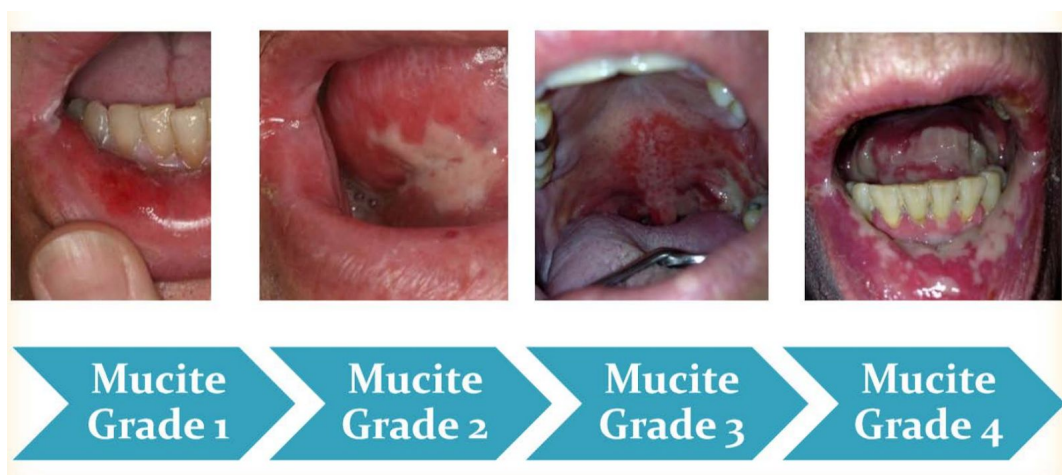


Figure 6 : différents grades de mucite selon National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) et l'OMS (65)

II.3.1.2 Facteurs de risques

- **Facteurs de risques liés au traitement anticancéreux**

L'incidence des mucites buccales dépendra du protocole anticancéreux :

- Radiothérapie de la tête et du cou : elle provoque une mucite orale chez 80 % des patients
- Chimiothérapie cytotoxiques : selon les protocoles, elles provoquent des mucites chez 10 à 20% des patients
- Thérapie ciblée : l'incidence des mucites dépend des molécules utilisées

Fréquence / sévérité	Chimiothérapie cytotoxique	Thérapie ciblée
Très souvent / sévère	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide (Endoxan®) - Docétaxel (Taxotère®) 	
Très souvent / marqués	<ul style="list-style-type: none"> - 5-FU - Capécitabine (Xeloda®) 	<ul style="list-style-type: none"> - Géfitinib (Iressa®) - Afatinib (Giotrif®)
Très souvent	<ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel (Taxol®) - Doxorubicine, Daunorubicine 	<ul style="list-style-type: none"> - Everolimus (Afinitor®)
Moins souvent	<ul style="list-style-type: none"> - Ifosfamide (HoloXan®) - Méthotrexate - Etoposide (Vépeside®) 	<ul style="list-style-type: none"> - Imatinib (Glivec®)

Tableau 27 (personnel) : incidence et sévérité des mucites orales de certains anticancéreux (63)

- **Facteurs de risques liés au patient**

Ce sont :

- Mauvaise hygiène bucco - dentaire
- Sécheresse buccale
- Prise de traitement favorisant la sécheresse buccale : antidépresseurs par exemple
- Chez la personne âgée : diminution physiologique des sécrétions
- Fumer ou mâcher du tabac, boire de l'alcool
- Certains pathologies comme le diabète, le VIH ou maladies rénales (66)

II.3.1.3 Prévention

La première chose à faire avant de débuter une chimiothérapie est de consulter son dentiste, qui vérifiera l'état de la dentition et procédera si nécessaire à une remise en état.

L'extraction dentaire étant à risque infectieux, elle doit se faire 2 à 3 semaines avant le début de la cure. Un détartrage soigneux doit être effectué, ainsi que des soins parodontaux et le traitement des caries. Enfin, un réajustement de prothèses et des bagues d'orthodontie doit être réalisé.

Les mesures de prévention des mucites orales reposent sur des mesures d'hygiène buccale et des mesures médicamenteuses.

La première mesure à respecter est une bonne hygiène bucco - dentaire. Pour cela il faut :

- Maintenir le brossage des dents le plus possible : 30 min après chaque prise alimentaire et toutes les 4 heures, bien se rincer doucement avant et après les repas
- Utiliser une brosse à dent souple voire très souple (poils en nylon par exemple), humide
- Se brosser les dents doucement. Si le brossage provoque des douleurs, plonger la brosse dans de l'eau tiède afin d'assouplir les poils.
- Utiliser des brossettes interdentaires ou des bâtonnets, glycélinés ou non, pour éliminer les résidus alimentaires
- Utiliser un dentifrice non abrasif, éviter les dentifrice avec du menthol (trop agressif) ou avec des additifs comme les blanchissants
- Enlevez les appareils dentaires et nettoyez les (60)

Il est impératif pour le patient de surveiller l'état de sa bouche, pour cela sera mis à sa disposition du grille d'évaluation de l'état de santé de la bouche (ou Grill OAG pour Oral Assessment Grill). Cette grille comprend 8 items gradués de 1 à 3, la note finale obtenue permet d'interpréter l'état de la bouche (8 = score de bouche normal et 24 = bouche très atteinte). (figure 7)

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 bien 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.

Figure 7 : grille OAG pour évaluation de l'état général de la bouche développée par le centre médical de l'Université du Nebraska à Buffalo (67)

La deuxième chose à faire est de stimuler la production de salive

- Boire régulièrement des boissons fraîches, pétillantes
- Utiliser des eaux gélifiées en cas de troubles de la déglutition
- Manger des fruits, des sorbets, des gommes à mâcher, des bonbons acidulés sans sucre
- Pulvériser de l'eau en l'absence de fausse route
- Utiliser des salive artificielles (type Artisial®).

En cas de lèvres sèches, utiliser des baumes à lèvres hydratants (Avène®, La Roche Posay®) ou appliquer un corps gras sur les lèvres (ex : beurre de karité). Les lèvres doivent rester humides.

Le dernier point à respecter afin de se prévenir des mucites orales est d'éviter les agressions de la muqueuse buccale, pour cela :

- Eviter les bains de bouche à base d'alcool, qui assèchent la muqueuse
- Eviter les aliments irritants (noix, fromage à pâte dure,...) et croquants (chips, biscottes,...) pouvant léser la muqueuse buccale
- Eviter les aliments trop chauds, trop acides ou épicés
- Manger tiède de préférence
- Boire à la paille si besoin pour éviter le contact avec la bouche
- Eviter l'utilisation de fil dentaire ou de cures dents (68)

Pour certaines chimiothérapies, il pourra être proposé au patient de sucer des glaçons juste avant et pendant la chimiothérapie. Le froid provoquant une vasoconstriction des vaisseaux au niveau buccal, la toxine sera moins véhiculée et les effets indésirables seront alors diminués.

Les mesures médicamenteuses de prévention des mucites buccales repose sur l'utilisation de bain de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4%, pur sans adjonction d'un autre produit. Il est recommandé de faire 3 à 6 bains de bouche par jour, après chaque repas mais aussi entre les repas et au coucher. Le bain de bouche doit être gardé pendant 30 secondes à 1 minute en bouche.

Le bicarbonate de sodium 1,4% se présente sous forme de solution prête à l'emploi, il est alors préférable de dispenser des flacons de 250 mL ou 500 mL, pour éviter que le flacon soit conservé ouvert trop longtemps. Normalement un flacon doit se garder 2 à 3 jours et le patient doit le conserver au réfrigérateur.

La seconde possibilité est de préparer soit même son bain de bouche à base de bicarbonate en poudre afin d'éviter les problèmes de conservation. Il suffit d'ajouter une demi cuillère à café de bicarbonate en poudre dans un verre d'eau (ou 2 cuillère à soupe dans 30mL d'eau) pour obtenir une solution claire.

La concentration exacte en bicarbonate importe peu, l'important est que la solution soit alcaline et pas trop désagréable au goût pour le patient. Il faut rappeler au patient que de ne pas préparer le mélange à l'avance, pour éviter la dégradation du produit. (69)

II.3.1.4 Traitements médicamenteux

En fonction du niveau de sévérité des mucites, différents traitements médicamenteux pourront être utilisés, en commençant par les antalgiques afin de traiter la douleur. Des antalgiques de niveau I (paracétamol,...) sont prescrits pour traiter les mucites de grade 1, des antalgiques de niveau II (codéine, tramadol,...) pour traiter les mucites de grade 2 et enfin de niveau III (morphiniques) pour soulager les douleurs des mucites de grade 3 et 4.

Des bains de bouche tampon à base de sucralfate (Kéal®, Ulcar®) sont utilisés pour traiter les ulcérations et devront être réalisés à distance des repas. Ce traitement sera proposé au patients pour des mucites de grade 2, 3 et 4, cependant ce traitement n'est pas recommandé pour les patients souffrant de cancers des voies aérodigestives supérieures. (70)

Un autre bain de bouche de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4% associé méthylprednisolone et de lidocaïne pourra être utilisé en alternance dans les mucites de grade 2, 3 et 4.

Un badigeonnage avec des compresses de lidocaïne visqueuse 2% peut être réalisé pour calmer les douleurs des mucites de grade 2 à 4. Il faut néanmoins prendre en compte le risque de fausse route lié à l'utilisation de la lidocaïne visqueuse.

Enfin parmi cet arsenal thérapeutique, on retrouvera également des anti - infectieux, en effet une antibiothérapie sera commencé en cas de suspicion de surinfection. Des antiviraux comme le valaciclovir (Zelitrex®) sont souvent prescrits car il est difficile de différencier des ulcérations mycosiques, de ceux liés à une poussée d'herpès. (64)

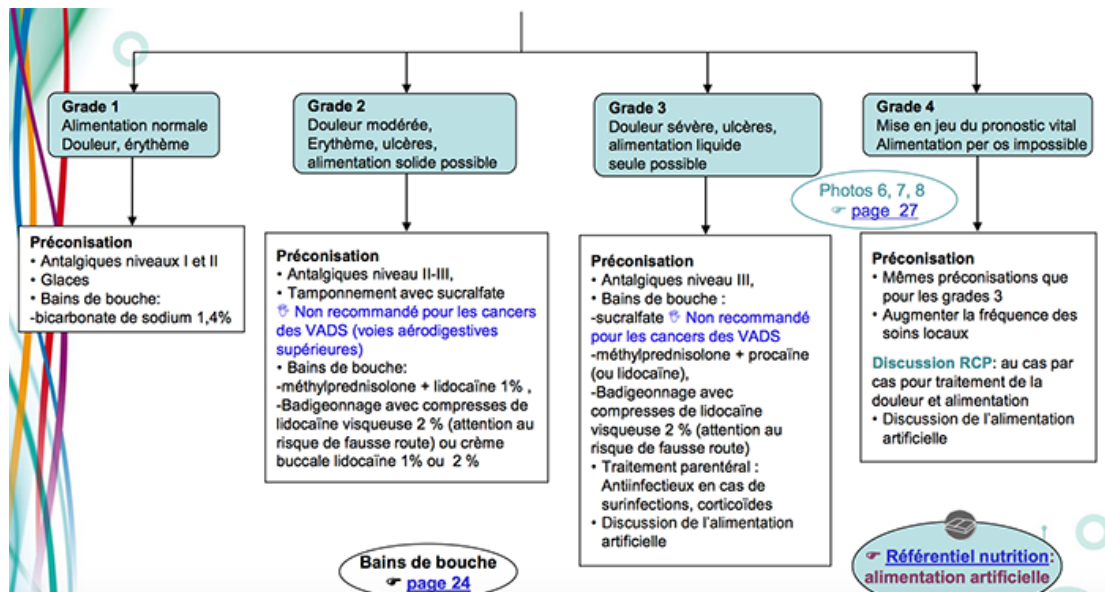


Figure 8 : schéma de prise en charge des mucites buccales en oncologie d'après AFSOS. (64)

II.3.1.5 Traitements complémentaires

Un complément homéopathique pourra être proposé au patient dans la prévention et la prise en charge des mucites. Le traitement devra être commencé trois jours avant le début de la cure ou dès l'apparition des symptômes. Deux souches sont recommandés dans la prise en charge des mucites, il s'agit de :

- Kalium bichromicum 9 CH
- Mercurius Corrosivus 9 CH

A raison de 3 granules 3 fois/jour ou dilué dans un verre ou une bouteille d'eau. (71)

II.3.2 Candidose buccale

II.3.2.1 Physiopathologie et prévention

C'est est une infection due à la prolifération d'un champignon, le *Candida albicans*. Elle se présente sous la forme d'un dépôt blanchâtre sur, ou autour des aphtes, voire de façon plus diffuse sur la langue (muguet) et dans la bouche. (figure 9)

Elle se développe en profitant de la diminution des défenses immunitaires du patient.

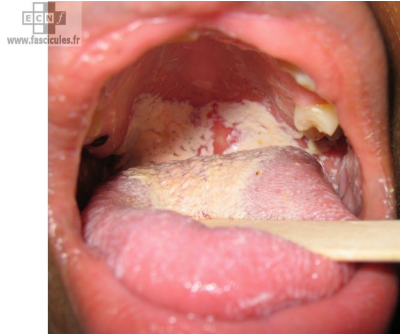


Figure 9 : illustration d'une candidose buccale (72)

Les mesures de prévention de la candidose reposent uniquement sur des mesures d'hygiène ainsi qu'une adaptation de l'alimentation, assez semblables à celles de prévention des mucites. Ces mesures de prévention se basent, tout d'abord, sur une bonne hygiène bucco-dentaire comprenant un brossage régulier des dents, l'usage de bain de bouche de bicarbonate de sodium 1,4% ou autre bain de bouche non abrasif, une stimulation de la production salivaire (boire beaucoup, sucer des glaçons,...), éviter le dessèchement des lèvres. Ensuite, une adaptation de l'alimentation sera préconisée, on évitera la consommation d'alimentations trop durs, trop secs, trop acides ou épicés. Aussi il sera préférable d'éviter certains aliments "irritants" pour la muqueuse buccale (noix, gruyère, ananas), ou l'utilisation de bain de bouche à base d'alcool. (63)

II.3.2.2 Traitements médicamenteux

Contrairement à la mucite, il n'est pas préventif.

Pour une forme légère à modéré, on préconisera un traitement par antifongiques topiques tel qu'un :

- Comprimé gingival muco - adhésif à base de miconazole (Loramyc®) : 1 comprimé par jour le matin à placer dans la fosse canine après brossage pendant 7 à 15 jours
- Gel buccal à base de miconazole 2% (Daktarin®). Le gel doit être appliqué avec un doigt propre sur la zone à traiter, après les repas pendant 7 à 15 jours :
 - Adulte : 5 mL 4 fois/j
 - Enfant > 2 ans : 2,5 mL 4 fois/j
 - Nourrissons > 4 mois : 1,25 mL 4 fois/jour
- Suspension buvable de :
 - Nystatine (Mycostatine®) en badigeonnage local ou bain de bouche puis avaler ou recracher après les repas : 1 à 6 mL 4 fois/j
 - Amphotéricine B (Fungizone®) à conserver au contact de la muqueuse buccale pendant 3 à 4 minutes puis peut être avaler pour traiter également l'oesophage. Les posologies recommandées sont pour adultes et enfants > 30 kg de 5 mL 4 fois/j et pour enfants < 30 kg de 1 mL pour 2 kg/j en 3 prises pendant 14 à 21 jours. (73)

Pour un forme de candidose étendue, sévère et/ou récidivante, un traitement par antifongique systémique Fluconazole (Triflucan®) sera préconisé, sous forme comprimé (100 mg) ou suspension buvable (10 mg/mL) pour traiter une stomatite et sous forme suspension buvable pour une mucite oesophagienne.

- Adulte : 200 - 400 mg de dose de charge le premier jour, puis 100 - 400 mg par jour en une prise, pendant 14 à 21 jours
- Enfant : 6 mg/kg de dose de charge le premier jour, puis 3 mg/kg/j en une prise pendant 7 à 14 jours (74)

Attention aux interactions médicamenteuses avec les antifongiques azolés en raison de leur pouvoir inhibiteur enzymatique. De plus, une surveillance des transaminases tous les 15 jours sera nécessaire si le traitement dure plus de 15 jours.

Un prélèvement mycosique sera pratiqué en l'absence d'amélioration sous 8 jours.

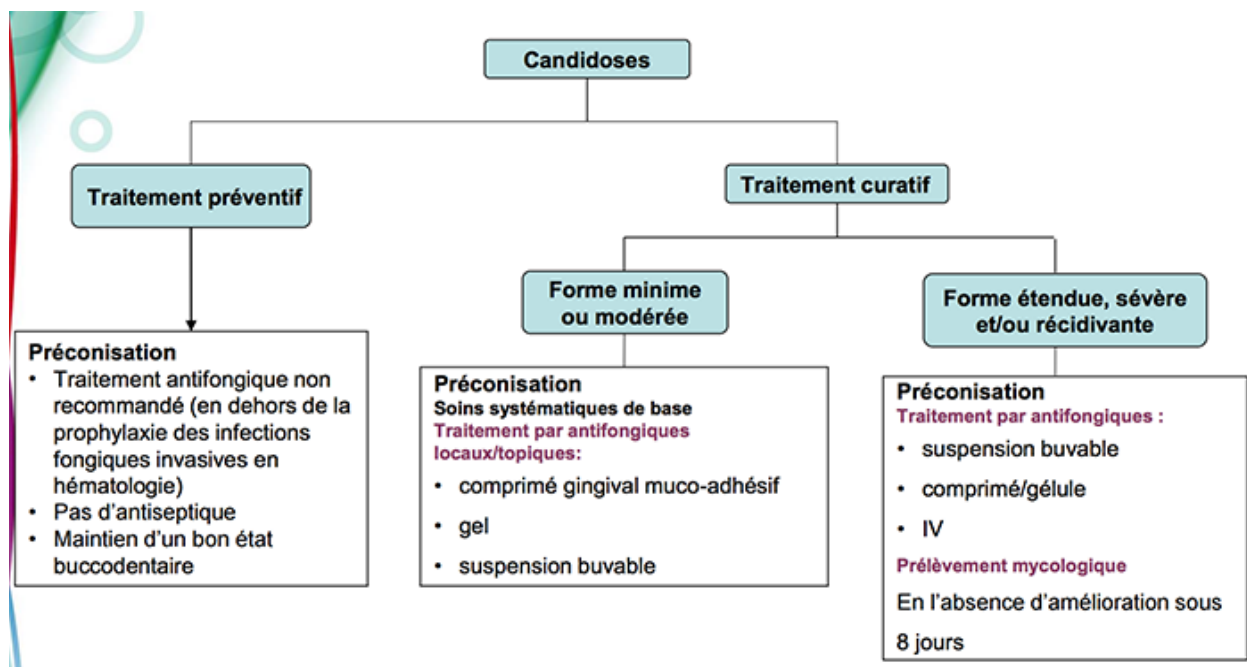


Figure 10 : schéma de prise en charge de la candidose buccal d'après AFSOS (64)

II.3.3 Modification du goût

II.3.3.1 Sémiologie

Le goût se définit comme la sensorialité gustative *stricto sensu*, permettant la détection des saveurs, c'est à dire la reconnaissance des cinq saveurs sapides (sucré, salé, acide, amer, umami).

Les traitements anticancéreux peuvent altérer le goût sensoriel mais également le goût supra-sensoriel. En premier lieu, les troubles du goût par atteinte directe de la sensorialité, peuvent se traduire par :

- Des troubles du goût quantitatifs (trouble du seuil de perception) :
 - Hypogueusie ou agueusie : diminution ou absence de goût
 - Hypergueusie : augmentation de la perception du goût
- Des troubles du goût qualitatifs ou dysgueusie (trouble de la perception normal du goût) :
 - Aliagueusie : distorsion de la perception du goût
 - Pseudogueusie ou phantogueusie : perception gustative en l'absence de stimulus
 - Hétéroagueusie ou paragueusie : le goût perçu n'est pas celui attendu

En second lieu, les troubles du goût supra-sensoriels, avec :

- Le dégoût : diminution de l'appétence pour un aliment
- Les aversions conditionnées : phénomène de répulsion touchant un aliment initialement acceptable après son ingestion de façon consciente ou inconsciente associée à des nausées, vomissements, trouble du goût par atteinte directe de la sensorialité. Ces aversions conditionnées sont particulièrement présentes en oncologie. (75)

II.3.3.2 Physiopathologie

Plusieurs étiologies peuvent expliquer ces troubles du goût. Tout d'abord des causes d'origine neurologiques, en effet la lésion des nerfs crâniens (nerf facial, lingual, glosso pharyngien,...) ou des lésions du système nerveux centrale (bulbo-protubérantielle, thalamus,...) par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie peuvent être à l'origine de ces troubles.

D'autres causes, non neurologiques, pourraient également expliquer ces troubles du goût :

- La chimiothérapie
- Lésions de la langue (chirurgie, radiothérapie,...)
- Mauvais état bucco - dentaire : perturbation de la flore buccale, défaut de salivation, présence de carie, d'abcès, port de prothèse dentaire
- Trouble métabolique ou endocrinien comme un déficit en vitamine D ou A ou en zinc, hormones sexuelles
- Présence de mucite infectieuse ou non

La chimiothérapie, en particulier, va altérer le goût de plusieurs manières. Tout d'abord par son action neurotoxique, qui peut altérer la conduction du goût. Ensuite par leur goût, les produits de chimiothérapie passant du sang à la salive, donnent souvent un goût métallique, amère. La chimiothérapie provoque aussi une diminution des récepteurs et une altération de leurs fonctions, par exemple on observe une augmentation du seuil de perception du sucré par suppression du récepteur T1R3.

Une modification de la salive (diminution du débit, modification du pH) ou des complications liées aux produits anticancéreux telles que l'apparition de mucite ou une bouche hémorragique participent également à la modification du goût.

Cette effet indésirable des médicaments anticancéreux touche environ 48 % des patients traités par chimiothérapie seul et la récupération des dysgueusie varie selon les protocoles et les individus, mais elle se fait généralement 3,5 mois après l'arrêt du traitement. (75)

Il est important ne pas sous - estimer ces troubles du goût, car ils peuvent entraîner une diminution de l'appétit et donc une diminution des apports caloriques pouvant conduire à une dénutrition du patient.

II.3.3.3 Prise en charge

La prise en charge des troubles du goût repose sur des mesures d'hygiène bucco - dentaire telles que celles énoncées pour la mucite et la candidose buccal, c'est-à-dire un brossage régulier, l'utilisation d'un bain de bouche adapté, un nettoyage des prothèse dentaire.

Il sera également nécessaire de stimuler la salivation en buvant régulièrement, en suçant des glaçons, en mâchant des gommes sans sucres ou en utilisant des salives artificielles.

Des conseils diététiques devront être apportés, comme d'améliorer l'aspect visuel des plats, de mâcher lentement pour augmenter l'insalivation et la perception des saveurs. Il sera conseillé d'adapter l'assaisonnement des plats et le choix des aliments, en privilégiant les aliments riches en eau. Enfin, il sera nécessaire d'augmenter ses apports hydriques pour pallier à la modification du goût.

II.3.4 La sécheresse buccale

II.3.4.1 Définition et physiopathologie

Appelée xérostomie, elle survient lorsque les glandes salivaires ne produisent pas suffisamment de salive ou lorsqu'elles n'en sécrètent plus assez pour garder la bouche humide. Cet effet indésirable est gênant pour le patient, car la salive est nécessaire pour mâcher, goûter, avaler et parler et ces activités deviennent plus difficiles avec une bouche sèche. (76)

Les symptômes d'une bouche sèches sont :

- Sensation collante et sèche en bouche
- Salive épaisse et filandreuse
- Douleur et sensation de brûlure en bouche
- Fissures au niveau de la commissure des lèvres
- Langue sèche et dure
- Difficulté à mâcher, avaler, parler.

La sécheresse buccale est souvent un cause de problème dentaire. En effet, la salive est indispensable au maintien d'un équilibre sain du microbiote buccal. En l'absence de suffisamment de salive, les bactéries ou les mycoses se développent rapidement, occasionnant des infections dans la bouche, comme le *Candida albicans*, responsable du muguet. De plus la salive joue un rôle pour éliminer les particules alimentaires et les acides laissés après le repas et le manque de salive pourrait être à l'origine de caries ou de pathologies parodontales.

Il est important de ne pas sous estimer la xérostomie, car, en plus d'être un effet indésirable de la chimiothérapie, c'est un facteur de risque, de nombreuses autres affections buccales. (77)

La première cause de la sécheresse buccal est la chimiothérapie, qui par son action va d'une part endommager les glandes salivaires et d'une autre part entraîner un

épaississement de la salive. Cet effet indésirable est temporaire et disparaît généralement entre 2 et 8 semaines après l'arrêt du traitement. De plus, la chimiothérapie est à l'origine de nombreux autres effets secondaires, tels que les nausées, vomissements ou les diarrhées qui sont des causes de déshydratation pouvant occasionner une sécheresse buccale.

La deuxième cause est les traitements associés à la cure de chimiothérapie, en effet de nombreux traitements peuvent être à l'origine de ce problème de xérostomie, en particulier :

- Antidépresseurs
- Certains antalgiques
- Diurétiques

II.3.4.2 Prise en charge

La prise en charge de la xérostomie se base sur des mesures d'hygiène bucco - dentaire associées à une adaptation de l'alimentation, ces mesures vont de paire avec celles préconisées pour la prévention des mucites et de la candidose buccale.

Une consultation chez le dentiste devra nécessairement s'observer au moins 3 semaines avant le début du traitement anticancéreux afin de laisser le temps à la bouche de guérir de possible soin.

Les mesures d'hygiène consistent en :

- Brosser minutieusement après chaque repas et avant le coucher, avec une brosse à poils souples voire très souples et un dentifrice au fluor (sans agents abrasifs). Faire tremper la brosse à dent dans de l'eau tiède pour rendre les poils encore plus doux
- Pratiquer des bains de bouches avec du bicarbonate de sodium 1,4%, 4 à 6 fois par jour
- Eviter les bains de bouche à base d'alcool car ils assèchent la bouche

Certains aliments ou conseils diététiques seront à privilégier, car plus faciles à manger en cas de bouche sèche :

- Manger des aliments mous et humides, frais ou à température ambiante
- Humidifiez les aliments secs avec du bouillon, de la sauce, du beurre ou du lait
- Augmentez les apports hydriques, ayez une bouteille d'eau à portée de mains pour humidifier la bouche, privilégier les boissons pétillantes, jus de fruits frais
- Gomme à mâcher, bonbons sans sucres
- Pulvériser de l'eau en l'absence de fausse route
- Eviter l'alcool, les boissons caféinées, les jus acides
- Eviter les aliments trop secs, durs, collants ou sucrés
- Eviter les aliments trop épicés ou chauds car ils peuvent brûler la muqueuse buccal
- Eviter le tabac (77)

Enfin, certains traitements médicamenteux pourront être prescrits afin de pallier à cet effet de bouche sèche, c'est le cas de :

- Substituts salivaires comme Artisial® à pulvériser 4 à 8 fois/jour selon la sécheresse
- Anétholtrithione (Sulfarlem®) : un comprimé 3 fois/jour au cours des repas
- Pilocarpine (Salagen®) : un comprimé 3 fois/jour au moment des repas
- Bioextra® qui est une gamme de produits spécifiques (dentifrice, bain de bouche, gel buccal, spray buccal) pour aider à traiter la sécheresse buccal (78)

II.4 Atteintes dermatologiques

II.4.1 Syndrome main - pied

II.4.1.1 Définition et grades

Le syndrome main - pied, aussi appelé érythème acral ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, se traduit par une réaction inflammatoire, très souvent douloureuse, au niveau des paumes et/ou des pieds visible par l'apparition d'une rougeur, d'un gonflement, d'une sécheresse cutanée, de petites bulles (cloques) suivis d'une desquamation.

Avec la chimiothérapie conventionnelle, cet effet apparaît 2 à 3 mois après le début du traitement, est réversible à l'arrêt de celui-ci et il est dépendant de la dose et de la durée du médicament. Il apparaît principalement avec certains anticancéreux tels que :

- 5 F-U, Capécitabine (Xeloda®) principalement
- Anthracyclines, Taxanes (Taxol®, Taxotère®), Epirubicine. (79)

Avec les thérapies ciblées, le syndrome main-pied diffère. Il apparaît dès le début du traitement (2 à 3 semaines après le l'initiation du traitement) et se caractérise par une hyperkératose (figure 11), c'est-à-dire un épaissement de la couche cornée de la peau, qui devient alors rugueuse et dure au toucher. Cette hyperkératose s'accompagne d'un halo inflammatoire (figure 11) et se délimite sur les points de pression et de frottements (talon, têtes des métatarsiens, zones de frottements des chaussures). Ce syndrome, comme avec les chimiothérapies conventionnelles, disparaît après l'arrêt de traitement.

Deux inhibiteurs de la tyrosine-kinase sont principalement responsables de cet effet indésirable, il s'agit de :

- Sorafenib (Nexavar®) : apparition du syndrome dans 30 à 60 % des cas, dont 9 % de grade 3
- Sunitinib (Sutent®) : apparition du syndrome dans 15 à 20 % des cas, dont 5,5 % de grade 3 (80)

La cause principale de ce syndrome est la fragilisation des micro vaisseaux par les anticancéreux, qui aboutit à une réaction inflammatoire à l'origine de ces différents symptômes.

Grades	Syndrome main - pied
Grade 1	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex: érythème, oedème ou hyperkératose) sans douleur
Grade 2	Modifications cutanées (ex: exfoliation, bulles, saignement, oedèmes ou hyperkératose) avec douleur, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Modifications cutanées sévères (ex: exfoliation, bulles, saignement, oedèmes ou hyperkératose) avec douleur, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Tableau 28 (personnel) : Classification de l'intensité du syndrome main-pied du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

Un syndrome main - pied de grade 2 pourra entraîner une diminution 50% de dose pendant 15 jours, avec une reprise à 100% de la dose ensuite, si possible.

Alors qu'un syndrome de grade 3 pourra quant à lui provoquer un arrêt du traitement pendant 7 jours, puis une reprise à 50% de la dose pendant 15 jours et enfin une reprise à 100% de la dose ensuite. (81)



Figure 11 : syndrome main - pied avec hyperkératose (81)

II.4.1.2 Prévention

La première mesure de prévention repose sur l'évaluation cutanée de l'état des mains et des pieds, ainsi qu'une évaluation de la douleur et la gêne occasionnée.

Pour une peau saine sans zone d'hyperkératose, la prévention se base essentiellement sur :

- Toilette bi-quotidienne avec un savon surgras, gel douche dermatologique sans savon (Aderma, La Roche Posay, Bioderma,...)
- Maintien d'une hydratation avec une application cutanée bi-quotidienne de crème ou baume émollient type Exomega®, Lipikar®,...

Pour une peau avec zone d'hyperkératose, en plus de deux précédentes mesures, une consultation chez le pédicure ou podologue est nécessaire afin de :

- Repérer les zones de frottements et d'hyper appui
- Retirer à titre préventif les callosités qui risquent de poser problème
- Faire réaliser des semelles absorbantes à base de gel ou de mousse
- Faire réaliser des semelles orthopédiques de décharge (80)

Ensuite un certain nombre d'informations sont transmises au patient afin de prévenir cet effet indésirable :

- Port de chaussure larges et chaussettes en coton, éviter les talons
- Port de semelles absorbantes en gel ou en mousse
- Eviter les stations debout ou les marches prolongées
- Eviter les activités qui sollicitent trop les pieds et les mains et risquent d'entraîner une trop grande friction cutanée (ex : bricolage, jouer d'un instrument de musique, jogging) ou les tâches ménagères, sinon portez des gants car les produits sont irritants
- Prendre des douches ou des bains frais, sécher en tapotant avec la serviette sans frotter
- Ne pas exposer les pieds ou les mains à la chaleur ou au froid intense
- Utiliser des gants ou des pantoufles pour protéger les extrémités (82)

Afin de diminuer les symptômes et notamment la douleur, il peut être conseillé au patient de

- Faire tremper ses mains et/ou pieds dans de l'eau fraîche pendant 15 minutes environ, 2 à 3 fois/jour, en cas d'apparition des symptômes. Éviter d'appliquer directement de la glace
- Port de semelles réfrigérées pour soulager la douleur
- Appliquer une crème cicatrisante sur les zones touchées (ex: Épithélial AH®, Cicaplast baume B5®, beurre de karité,...)
- Garder les pieds et les mains le plus souvent découverts (83)

II.4.1.3 Prise en charge

Lorsque les mesures de prévention se révèlent insuffisantes, une prise en charge par des traitements locaux devra s'opérer afin d'éviter au maximum de suspendre le traitement anticancéreux.

La prise en charge des lésions modérées telles que l'érythème, la sécheresse cutanée ou l'œdème se fera par l'application de différents topiques. En premier lieu, l'application d'une

crème émolliente (Dexeryl®, Cold Cream®, Exomega®,...) en alternance avec une crème cicatrisante (Avibon®, Cicaplast baume B5,...) et associée au port de chaussures adaptées et de semelles orthopédiques.

Les formes hyperkératosiques nécessitent en plus de ces traitements, l'application de topiques kératolytiques. Pour les formes modérées, un émollient quotidien kératolytique à base d'urée (ex : Xerial 30 ou 50®) sera préconisé alors que pour les formes sévères du syndrome main - pied, des préparations magistrales à base d'acide salicylique pourront être réalisés par le pharmacien, tel que :

- Acide salicylique 30g
- Vaseline 100g

Ces préparations à base d'acide salicylique devront être appliquées sous pansement occlusif la nuit. (84)

Enfin, si le patient présente un syndrome main - pied avec une composante inflammatoire comme en témoigne la présence d'un halo inflammatoire, la prise en charge se fera par le biais de dermocorticoïdes d'activité forte (bétaméthasone Diprosone®, hydrocortisone Locoid®,...) à très forte (clobétasol Dermoval®), à raison d'une à deux applications par jour, éventuellement sous pansement occlusif. Si la durée d'utilisation de dermocorticoïdes excède 10 jours, alors une application décroissante sur une semaine, un jour sur deux et ainsi de suite, devra s'opérer afin d'éviter un effet rebond à l'arrêt du traitement.

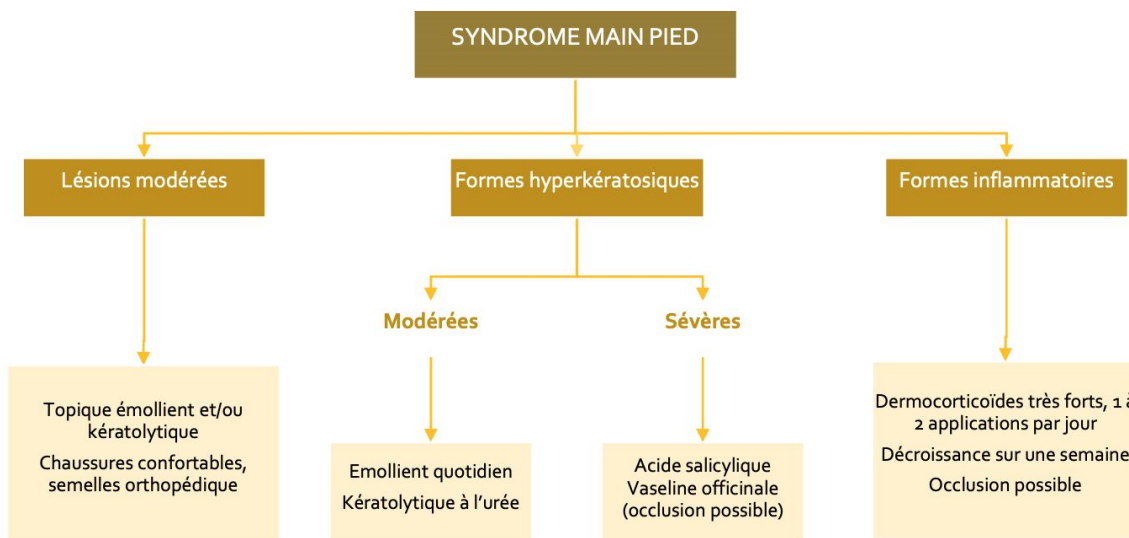


Figure 12 : fiche d'aide pour la prise en charge du syndrome main - pied selon Omedit Bretagne - Omedit pays de la loire et l'Observatoire dédié au cancer (81)

II.4.2 Folliculite

II.4.2.1 Définition et grades

La folliculite, aussi appelée "rash cutané acnéiforme" correspond à un éruption papulo-pustuleuse monomorphe, accompagnée d'un prurit et d'inconfort cutané. Elle touche principalement les zones séborrhéiques du visage (front, nez, joues), du haut du tronc, du cuir chevelu et du dos.

Cet effet indésirable des anticancéreux est dose-dépendant et apparaît entre une à quatre semaines après le début du traitement.

Les principaux anticancéreux concernés par l'apparition de folliculite sont :

- Anti-EGFR : cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®)
- Anti-Her2 : lapatinib (Tyverb®)

Grades	Folliculite
Grade 1	Papules et/ou pustules couvrant < 10% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée
Grade 2	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée, impact psychosocial, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (figure 13)
Grade 3	Papules et/ou pustules couvrant > 30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale
Grade 4	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV, mise en jeu du pronostic vitale
Grade 5	Décès

Tableau 29 (personnel) : Classification de la sévérité de la folliculite du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)



Figure 13 : illustration d'une folliculite de grade 2 (85)

La folliculite est aggravée par l'exposition au soleil ainsi qu'une hydratation insuffisante de la peau.

II.4.2.2 Prévention

La prévention consiste en :

- Une toilette avec un pain surgras dermatologiques sans savon (Lipikar®, Atoderm®,...)
- L'application d'une protection solaire SPF 50+ non comédogène (ex : gamme Avène Solaire®, Anthelios®,...)
- Utiliser un maquillage non comédogène
- Eviter les crèmes ou autres topiques trop gras, car ils ont tendance à boucher les pores de la peau

II.4.2.3 Prise en charge

L'apparition de la folliculite nécessite un avis dermatologique car le risque infectieux est important et une réévaluation du traitement est nécessaire. La prise en charge de la folliculite dépend du grade de sévérité de celle-ci.

Pour un rash cutané acnéiforme de grade 1, la prise en charge se fera par l'association de deux topiques, tout d'abord le métronidazole (Rozex®) à raison d'une application par jour et le peroxyde benzoyle (Cutacnyl 2,5, 5 ou 10%) pour les formes inflammatoires et limiter l'apparition d'une résistance bactérienne. Il est nécessaire, lors de la dispensation, de prévenir le patient que le peroxyde benzoyle décolore fortement les tissus. (86)

La prise en charge d'une folliculite de grade 2 nécessitera une antibiothérapie orale à base de doxycycline 100 mg/j, combiné avec l'application d'un dermocorticoïde d'activité forte tel que le bétaméthasone (Diprosone®, Betneval®,...) une fois par jour. Avertir le patient lors de la dispensation que la doxycycline doit être prise pendant un repas et qu'il est nécessaire de ne pas se coucher pendant une heure après la prise du médicament pour éviter tout risque de brûlure gastrique et oesophagite. Il sera également nécessaire de le prévenir quant au risque de phototoxicité avec ce traitement.

Une alternative est possible avec l'application directe d'un topique antibiotique sur les lésions acnéiformes tel que l'érythromycine lotion (Eryfluid®) une à deux fois/jour sur les régions acnéiformes. L'érythromycine lotion ne doit pas être associée au peroxyde benzoylé car il est inactivé par ce dernier, par oxydation. Sinon en prescrire un le matin et l'autre le soir. (87)

La prise en charge de la folliculite de grade 3 se compose d'une antibiothérapie à base de cycline de 1er ou 2ème génération : soit doxycycline (Doxy®, Vibramycine®,...) à raison de 200 mg/jour, soit lymécycline (Tétralysal®) à raison de 300 mg en une ou deux prises. Comme vu précédemment, il est impératif de prévenir le patient que la prise doit s'effectuer pendant un repas, une heure minimum avant le coucher et faire attention au risque de phototoxicité. Ce traitement *per os* s'accompagnera d'un dermocorticoïde d'activité forte (Betneval®, Diprosone®,...). (84)

Enfin une folliculite de grade 4 entraînera un report un arrêt transitoire du traitement ou encore une diminution de la posologie du traitement anticancéreux, associé à une augmentation de la posologie de l'antibiothérapie à 200 mg/jour de doxycycline ou à 600 mg/jour de lymécycline.

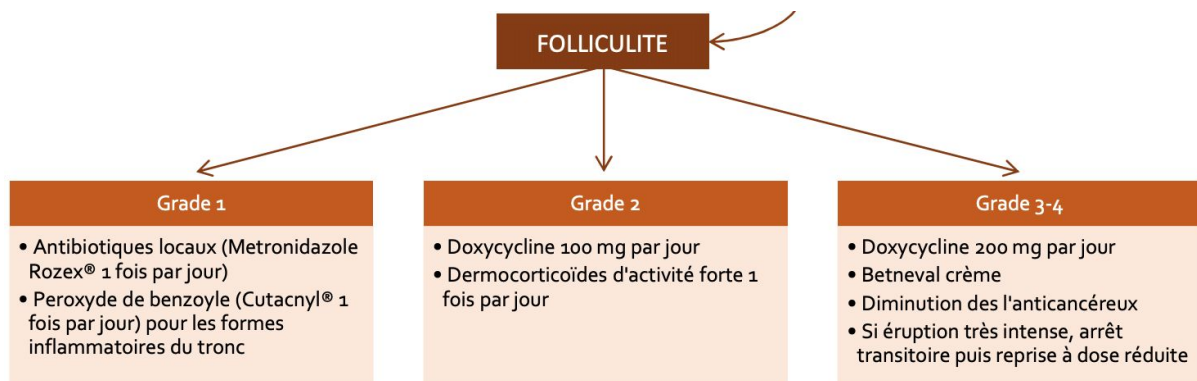


Figure 14 : fiche d'aide à la prise en charge de la folliculite selon Omedit Bretagne, Omedit Pays-de-la-Loire et l'Observatoire dédié au cancer. (86)

II.4.3 Xérodermie

II.4.3.1 Définition

Les chimiothérapies entraînent très fréquemment un dessèchement, une déshydratation de la peau qui est d'autant plus important que le traitement est long, entraînant des sensations de brûlures, un prurit quasi constant, irritations, desquamations et ulcérations.

La sécheresse cutanée évolue donc de la simple peau sèche jusqu'à l'eczéma, avec des terrains qui peuvent être défavorables pour les personnes âgées, personnes atopiques, personnes avec xérose pré-existante. Elle se développe au niveau des membres (jambes, bras, mains) et prédomine sur l'extrémité des doigts, où elle peut évoluer vers une pulpite et/ou des fissures douloureuses des doigts.

Les thérapies en cause sont principalement les thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de la tyrosine - kinase : anti-EGFR (cetuximab, erlotinib, gefitinib,...), les inhibiteurs de mTor (everolimus).

Grades	Sécheresse cutanée
Grade 1	Couvrant < 10% de la surface corporelle, sans érythème ni prurit (figure 15)
Grade 2	Couvrant 10 à 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Couvrant > 30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Tableau 30 (personnel) : Classification de l'intensité de la xérodermie du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)



Figure 15 : illustration d'une xérodermie (88)

II.4.3.2 Prise en charge

La prévention de la sécheresse cutanée repose sur des gestes simples du quotidien pour prendre soin de sa peau. Tout d'abord, certains gestes d'hygiène seront privilégiés, tels que :

- L'utilisation de gel nettoyant surgras comme le Syndet® ou des savon "sans savon" tel que Lipikar Syndet®
- L'application d'un émollient comme le baume Lipikar AP®, baume Exomega®. Certains laboratoire ont créés des gammes de produits spécifiques à l'oncologie comme le laboratoire Bioderma et sa gamme Atoderm Xereane®, qui vise à restaurer une peau fragilisée par les traitements anticancéreux
- Privilégier les bains ou les douches à température ambiante et de durée courte car l'eau trop chaud abîment le film lipidique cutanée
- Privilégier les démaquillants doux en lait, lotion ou eau micellaire
- Pour les hommes, privilégier les rasoirs électriques aux rasoirs mécaniques pour éviter le risque de coupure

Ensuite, il est nécessaire de bien hydrater sa peau, matin et soir, avec les produits adaptés cités précédemment. La pulvérisation d'eau thermale peut être conseillée pour soulager une peau irritée. Si cela ne suffit pas, un masque une à deux fois par semaine peut être pratiqué. Il faut également penser à nourrir et hydrater les lèvres afin d'éviter des complications bucco-dentaires. Enfin, il est déconseillé d'utiliser les crèmes anti-âge ou crème de peeling, en particulier celles contenant du rétinol, très agressif pour la peau. (89)

Le médecin pourra, en complément de ces mesures préventives, prescrire des préparations magistrales pour traiter la xérodémie. Par exemple :

- Glycérolé d'amidon Codexial® 20g
- Excipial lipolotion neutre qsp 200g

En cas d'eczéma, des dermocorticoïdes tel que bétaméthasone (Diprosone®), pourront être utilisés à raison d'une application le soir sur les plaques, jusqu'à guérison. Des antihistaminiques, comme la cétirizine, pourront être associés aux dermocorticoïdes pour soulager un prurit persistant. (84)

II.4.4 Photosensibilisation

II.4.4.1 Définition et grades

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" qui agit comme un agent chromophore.

En effet, un certain nombre de médicament anticancéreux sont responsables de réaction de phototoxicité, parmi eux:

- Fluorouracile, Vincristine, les Taxanes, Méthotrexate,...
- Cetuximab, Erlotinib, Imatinib,... (90)

La réaction de phototoxicité est soumise à quelques conditions ; la présence d'une substance photosensibilisante (ici notre anticancéreux) en concentration suffisante dans le tissu cutané et un rayonnement à dose efficace pour entraîner la réaction de phototoxicité. Cette réaction se déclenche dès la première exposition, en quelques minutes à quelques heures, sous l'activation du rayonnement UV et se traduit principalement par l'apparition d'un érythème, avec ou sans desquamation, de vésicule ou bulle et peut prendre la forme d'un eczéma ou d'un coup de soleil. Les démangeaisons sont fréquentes avec ce type de réaction. (91)

Si le médicament est utilisé localement, comme Imiquimod (Aldara 5%®), alors la réaction phototoxique sera restreinte aux zones d'applications du médicament. Par contre, si le médicament est pris par voie systémique, alors la réaction pourra s'étendre à toutes les zones exposées par la diffusion du médicament.

Les mécanismes à l'origine de la photosensibilisation sont proches de ceux du simple coup de soleil. Sous l'action des UV, il va y avoir une augmentation de la production de prostaglandines par les cellules de la peau, en particulier les kératinocytes et les mastocytes. Cela entraîne une réaction inflammatoire, combinant une libération d'histamine par les mastocytes sous l'action l'action d'espèce réactive de l'oxygène et une activation du

complément avec production anaphylatoxines. En plus, l'interaction entre le médicament et le rayonnement UV induit une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-1 α et TNF α . C'est l'ensemble de ces mécanismes qui est responsable de la réaction phototoxique. (92)

Grades	Photosensibilité
Grade 1	Érythème indolore et couvrant < 10% de la surface corporelle
Grade 2	Érythème sensible et couvrant 10 à 30% de la surface corporelle
Grade 3	Érythème couvrant > 30% de la surface corporelle et érythème avec bulles, photosensibilité, nécessitant un traitement par corticoïdes per os, nécessitant un traitement antalgique (figure 16)
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital
Grade 5	Décès

Tableau 31 (personnel) : Classification de la sévérité de la photosensibilité du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)



Figure 16 : illustration d'une réaction de photosensibilité de grade 3 (93)

L'érythème dure généralement quelques jours et est suivi d'une desquamation. Souvent, une hyperpigmentation peut persister plusieurs mois après une réaction aiguë phototoxique. Si cette dernière a été très intense, une photosensibilité peut perdurer, même en l'absence de nouveau contact avec le médicament photosensibilisant. Si la réaction se répète, alors un prurit peut s'installer de façon quasi permanent.

II.4.4.2 Prévention

La prise en charge repose tout d'abord sur des mesures de prévention et d'éducation du patient vis-à-vis de l'exposition au soleil :

- Limiter l'exposition solaire en milieu de journée : l'intensité des UV est maximale entre 12h et 16h. Dans la mesure du possible, éviter l'exposition pendant ce créneau horaire
- Chercher l'ombre : il est nécessaire de se mettre à l'ombre lorsque l'intensité lumineuse devient forte. Faire attention à l'ombre des parasols ou des arbres qui n'offrent pas de protection complète.
- Porter des vêtements couvrants et un chapeau à bord large. L'indice de protection contre les ultraviolets (UPF) figure sur certains vêtements. Privilégier les vêtements secs, épais comme le jean par exemple.
- Appliquer un écran solaire SPF 50+ sur les zones exposées, toutes les deux heures. L'écran solaire doit protéger contre les UVB et les UVA, résister à l'eau et il faut privilégier les filtres minéraux aux filtres chimiques. Certains gammes comme Sunsimed® de chez Avène sont spécialisés pour les peaux à risque comme celles des patients en oncologie
- Hydrater la peau avec des émoullients (Lipikar baume®, Exomega®, Atoderm®,...) pour prévenir de la déshydratation
- Eviter les lampes UV et les salons de bronzage
- Il est possible de faire poser des films de protection anti-UV sur les vitres du domicile mais également de la voiture
- Une supplémentation en vitamine D doit être proposée pour éviter les carences dû au manque de contact avec les rayons du soleil. (94)

II.4.4.3 Prise en charge

Qu'elle soit bénigne ou plus grave, la réaction de photosensibilité nécessite une prise en charge adaptée pour éviter à court terme la déshydratation de la peau et à long terme le risque infectieux pouvant nécessiter la prise d'antibiotique.

Cette prise en charge s'effectuera en fonction de l'intensité de la réaction. Si un patient se présente à la pharmacie avec des brûlures du 2ème degré profond ou plus, il est primordial de l'orienter vers l'hôpital.

Pour des réactions de photosensibilité plus légères et superficielles, la prise en charge consiste en premier lieu à faire couler de l'eau selon la règle des trois 15 : eau à 15°C, à 15 cm de la lésion pendant 15 minutes, puis couvrir avec un tissu propre. La cloque ne doit pas être percée, car elle joue un rôle de protection vis à vis de l'infection. Si jamais elle se perce, il est impératif de la désinfecter.

La prise en charge médicamenteuse à l'officine consiste à dispenser au patient :

- Sérum physiologique et un savon antiseptique pour nettoyer la lésion
- Un antiseptique sans alcool pour désinfecter la brûlure
- Pansement gras ou avec une interface à base de vaseline de type Tulle gras® pour protéger et aider à la cicatrisation
- Antalgique de palier I comme le paracétamol pour soulager la douleur
- Un antihistaminique si présence d'un prurit. (92)

II.5 Atteintes des phanères

II.5.1 La perte des cheveux

II.5.1.1 Description

La perte des cheveux, également appelée alopecie, est un effet indésirable fréquent de la chimiothérapie et plus modérément de la thérapie ciblée. En effet, les chimiothérapies s'attaquent aux cellules à cycle cellulaire court comme les cellules cancéreuses. Mais elles ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et vont bloquer le développement d'autres cellules à cycle cellulaire court comme les cellules du bulbe pileux, occasionnant la perte des cheveux mais également des poils (cils, sourcils, barbe, aisselles, pubis,...). (95)

Mais il est important de noter que les anticancéreux ne détruisent pas ces cellules mais bloquent leur renouvellement, ce qui explique que l'alopecie soit réversible à l'arrêt du traitement. (96)

Selon le protocole anticancéreux utilisé, la perte des cheveux peut être totale ou partielle, les cheveux peuvent tomber lentement ou en sections. Il se peut aussi que les cheveux ne tombent pas mais on observe une diminution de leur densité, ils deviennent très fins, voire imperceptibles, plus ternes et secs. L'alopecie dure pendant toute la durée du traitement mais il est important de souligner qu'elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Les cheveux repoussent, à raison de 1 cm/mois environ, quelques semaines après l'arrêt du traitement mais leur texture et leur couleur sont différentes au départ. Ils deviennent duveteux, fins, fragiles, bouclés et difficiles à coiffer. Ils retrouvent leur aspect d'origine environ six mois après l'arrêt du traitement. (97)

La perte des cheveux est un effet indésirable très mal vécu par les malades, aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Il devra être discuté avant le début du traitement, avec le médecin oncologue, du pouvoir alopeciant du protocole choisi, ainsi que la prévention et de la gestion de la chute des cheveux.

Grades	Alopecie
Grade 1	Perte des cheveux = ou > 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque
Grade 2	Perte de cheveux > 50%, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associé à un impact psychosocial

Tableau 32 (personnel) : Classification de l'intensité de l'alopecie du National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events (NCI - CTCAE) (28)

- **Avec la chimiothérapie conventionnelle**

La chute des cheveux commence généralement 2 à 3 semaines après le début de la cure. La chute débute vers le 10ème jour et est maximale au bout de 2 mois. Elle peut être uniforme ou en touffes, elle se traduit tout d'abord par une diminution de la densité et un éclaircissement de la chevelure et, dans certains cas, par une chute totale. La quantité de cheveux perdue varie en fonction de la molécule utilisée, de la dose et de la voie d'administration. En effet, la chimiothérapie par voie orale ou par perfusion hebdomadaires sont moins alopeciantes que les fortes doses et associations d'anticancéreux. (95)

Critères	Molécules utilisées
Très alopeciant (perte totale)	Paclitaxel, sels de platine, vinorelbine, doxorubicine, épirubicine, docétaxel, paclitaxel
Moyennement à très alopeciant	Topotécan, ifosfamide
Moyennement alopeciant (perte en plaques)	Irinotécan, cyclophosphamide, vincristine, vinblastine
Peu à moyennement alopeciant	Méthotrexate
Peu alopeciant	5-fluorouracile, gemcitabine

Tableau 33 (personnel) : risque d'alopecie selon les molécules cytotoxiques utilisées (95)

La repousse commence 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie et il faut environ 6 à 12 mois pour obtenir une repousse complète. En cas de traitement par anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) ou les taxanes (docetaxel, paclitaxel), la repousse peut être plus longue et sous - optimale.

- **Avec les thérapies ciblées**

La perte de cheveux est moins fréquente et n'entraîne pas d'alopecie totale. La chute des cheveux intervient plus tardivement, après 3 ou 4 mois de traitement, et elle est le plus souvent partielle. On observe principalement une perte au niveau des golfes temporaux et sur le vertex mimant une alopecie androgénique.

Par contre, on observe une modification de la texture du cheveu, qui devient plus fin, plus sec, plus bouclé que d'habitude.

Thérapies ciblées alopeciantes	<ul style="list-style-type: none"> - Erlotinib - Imatinib - Sorafenib - Cetuximab - Panitumumab
--------------------------------	--

Tableau 34 (personnel) : Exemple de thérapies ciblées alopeciantes (97)

II.5.1.2 Prévention

Il n'existe pas de médicament pour prévenir ou traiter la chute des cheveux. Les seuls moyens sont des mesures de d'hygiène pour ménager la chevelure et le port d'un prothèse capillaire en attendant la repousse. Le port du casque réfrigérant peut également être proposé par l'équipe soignante, sous certaines conditions, afin de limiter cette perte.

II.5.1.2.1 Le casque réfrigérant

Le principe est de créer un vasoconstriction des vaisseaux du cuir chevelu, ce qui diminue le flux sanguin et donc la quantité de cytotoxique atteignant le bulbe pileux. De plus le refroidissement du cuir chevelu peut diminuer l'activité mitotique des cellules des follicules pileux, ce qui les rendraient moins sensibles à l'action toxiques des chimiothérapies.

Pour prévenir l'alopecie, la température du cuir chevelu doit être réduite à 22-24°C ou moins. En pratique, tous les patients ne supportent pas le casque réfrigérant de la même manière, certains sont contraints d'arrêter au bout de quelques séances car son port est devenu trop insupportable.

Plusieurs techniques ont été appliqués afin d'obtenir une hypothermie au niveau du cuir chevelu, on parlera, ici, que des poches de cryogel et des casques reliés à un machine de refroidissement.

- **Poches de cryogel**

Le casque est rempli de poches de cryogel, il doit être mis au congélateur à - 70°C et être changé toutes les 20 à 40 minutes pour garder le cuir chevelu à un température suffisamment basse. Le casque est posé 5 à 10 minutes avant le début de la cure et doit être conservés jusqu'à deux heures après la fin de l'administration. Les oreilles doivent être protégées du froid par des compresses.

Le casque à poche de cryogel a pour avantage de permettre au patient de se déplacer pendant l'administration de sa cure. Outre le froid important qu'il génère, il a pour inconvénient son poids, qui peut être difficile à supporter sur le long terme, mais également la fréquence à laquelle on doit le changer, sans compter le fait qu'il mobilise un personnel de santé à chaque changement de casque. (95)

- **Le casque relié à une machine de refroidissement**

On fait circuler un liquide réfrigérant à base de glycol à l'intérieur du casque. Ce système permet un refroidissement plus lent du cuir chevelu et la température du liquide réfrigérant (3°C environ) peut être surveillée et maintenue à la température requise. Le casque doit être posé 30 minutes avant le début de la chimiothérapie et conservé jusqu'à 90 à 120 minutes après la fin de la cure.

Le casque relié à une machine de refroidissement a pour avantage d'être plus léger que le casque à poche de cryogel et n'a pas besoin d'être changé pendant toute la durée de la chimiothérapie. Il semble également être mieux toléré par les malades. (98)

Deux casques, utilisant ce système, sont utilisés et ont montré chacun une réelle efficacité dans la prévention de l'alopecie : il s'agit du Bonnet Dignicap® et du Casque Paxman®.

Deux études ont été menées aux Etats - Unis sur l'efficacité réelle de ces casques réfrigérant, sur des femmes traités pour un cancer du sein par un protocole très alopeciant

(anthracycline et taxanes). Les résultats ont été publiés en 2017 et montre des résultats intéressants après quatre cycles de chimiothérapie :

- Paxman® (figure 17) : 50% des femmes ont conservés leur cheveux avec le port du casque contre 0% sans casque
- Dignicap®: 2 femmes sur 3 ont perdu moins de 50% de leurs cheveux avec le port du casque avec un maintien de l'épaisseur et de la qualité de leurs cheveux (99)



Figure 17 : cure de chimiothérapie avec port du casque réfrigérant Paxman® (100)

Le casque réfrigérant est une méthode assez efficace pour modérer l'importance de l'alopecie, même si il reste, parfois, difficile à supporter. Cependant son efficacité dépend également d'autres facteurs comme :

- Les molécules utilisés et leur combinaison
- Le mode d'administration de la chimiothérapie : nombre de molécules, durée de perfusion, thérapie *per os*
- La nature de cheveux et la longueur de cheveux du patient
- La gestion du casque par l'équipe soignante. (101)

Les principaux effets indésirables du port du casque réfrigérant sont une sensation de froid intense, des maux de têtes, vertiges, douleurs oculaires et cervicales dû au poids parfois difficile à supporter, en particulier pour le casque à poches de cryogel. (97)

Cependant, tous les patients ne peuvent pas profiter du port du casque, en effet il existe un certain nombre de contre-indication à son usage :

- Tumeurs cérébrales
- Métastases crâniennes
- Cancer bronchiques à petites cellules
- Hémopathies malignes. (95)

II.5.1.2.2 Conseils associés

On sait que les traitements anticancéreux peuvent avoir de lourdes conséquences pour le patient sur sa qualité de vie mais également sur la dépréciation de son image et de son estime de soi. La perte des cheveux est un des effets indésirables qui le plus gros impact

socio - esthétique. C'est pourquoi une nouvelle discipline, non médicale, a émergé ces dernières années, il s'agit de la socio-esthétique. Cette discipline a été validée par le Ministère de la santé en 2008 et a pour vocation un :

- Rôle social : aider à redonner confiance, à faciliter la relation à autrui, préserver l'identité social et maintenir une communication verbale et non verbale
- Rôle psychologique : aider à restaurer l'estime de soi, la confiance en soi, une image positive
- Rôle éducatif : aider le malade à être acteur de son "mieux être" et à acquérir des compétences d'auto-soins
- Rôle dans l'accompagnement : écouter, encourager, guider, éviter l'isolement (102)

Il est intéressant, lorsque le patient en ressent le besoin ou en fait la demande, de l'orienter vers un(e) socio-esthéticien(ne) qui pourra l'accompagner au mieux dans ces changements physiques et lui donner tous les conseils portés sur les phanères, la gestion de leur chute mais aussi les mesures d'hygiène et d'entretien de la pilosité, de la peau ou encore sur le maquillage.

II.5.1.3 Impact socio - esthétiques : comment gérer la chute?

II.5.1.3.1 Coupe courte

C'est est un moyen pour le patient d'anticiper la chute de ses cheveux, c'est une sorte d'étape intermédiaire qui permet de limiter au maximum la perte d'identité qui peut être difficilement vécu par le patient.

De plus, la coupe courte permet de retarder de quelques jours la chute des cheveux et elle permet également d'augmenter l'efficacité de du casque réfrigérant si celui-ci est utilisé. (97)

II.5.1.3.2 Soins des cheveux

Un soin des cheveux et du cuir chevelu est nécessaire pour limiter l'alopécie, un certain nombre de conseils peuvent aider le patient :

- Choisir un shampoing doux et apaisant, sans parfum, pour nettoyer les cheveux ou le cuir chevelu
- Sécher les cheveux en les enroulant dans une serviette, éviter de frotter vigoureusement pour ne pas les fragiliser
- Éviter d'utiliser les appareils à chaleur tels que le sèche cheveux, fer à lisser, fer à friser,...
- Choisir une brosse à cheveux douce ou un peigne à large dents et se coiffer délicatement
- Pour le coiffage, éviter d'utiliser des gels, lacs ou encore des pinces et barrettes
- Éviter les teintures, en particulier celles à base d'ammoniaque, ne pas appliquer d'agents chimiques dans le but de lisser ou friser les cheveux
- Éviter les balayages, défrisage et autres techniques de coiffure trop agressives pour le cheveu
- Choisir un oreiller en satin pour éviter les frictions
- Utiliser un écran solaire SPF 50+ pour protéger le cuir chevelu sinon porter un chapeau ou une casquette lorsque vous êtes à l'extérieur
- Pendant les périodes froides, porter un bonnet ou une écharpe pour vous tenir au chaud. (103)

Il n'est pas recommandé de laver les cheveux tous les jours pour ne pas trop les agresser. De plus, le lavage devra être adapté en fonction des cures de chimiothérapie :

- Avant la cure : se laver les cheveux la veille
- Pendant la cure : ne pas se les brosser le jour de la chimiothérapie
- Après la cure : ne plus se laver les cheveux pendant 3 à 8 jours, sinon le faire de manière très douce et le moins fréquemment possible

II.5.1.3.3 Prothèse capillaire

Certains patients ont encore une image négative des perruques, en particulier celles en synthétiques mais ces dernières ont beaucoup évoluées. Il existe aujourd'hui des gammes très variées de prothèses capillaires en synthétiques mais aussi en cheveux naturels.

Il peut être conseillé de choisir une prothèse capillaire avant le début du traitement, lorsque l'on sait celui-ci très alopéciant. En effet, il est plus facile de choisir une perruque lorsque le malade est encore "en forme" et qu'il a toute sa chevelure. De cette façon il peut choisir une prothèse capillaire qui correspond à sa couleur de cheveux naturels et à son style capillaire. Au contraire, pour certains patients, le port d'une prothèse capillaire est l'occasion de changer complètement de coiffure. Il sera, dans tous les cas, possible de faire faire coiffer sa prothèse selon ses goûts par un professionnel.

Certaines perruques peuvent être proposées en pharmacie, mais il est préférable d'orienter le patient vers des magasins ou des instituts spécialisés, qui pourront proposer tout un éventail de prothèses ainsi que des services complémentaires comme la coiffure des prothèses. L'Institut National du Cancer met à disposition des malades une carte des vendeurs conventionnés, en collaboration avec la caisse nationale d'assurance maladie. Cette carte est à retrouver sur le site de l'assurance maladie dans la rubrique "fournisseur de matériel médical et paramédical". (104)

Pour bien choisir sa perruque, on conseille au patient :

- D'être accompagné par une personne de confiance (conjoint, enfants, ami,...) pour l'aider dans son choix et bénéficier d'un soutien
- Choisir un prestataire avec lequel on se sent en confiance
- S'assurer de bénéficier d'un espace garantissant la discrétion et la confidentialité
- Prendre son temps pour essayer et choisir la prothèse qui convient, se donner le temps de la réflexion. Il est conseillé de prendre rendez-vous pour s'assurer d'avoir le temps nécessaire à son choix
- S'informer sur les gammes et les prix existants (catalogues, internet,...), les modalités de paiements et de remboursement par l'assurance maladie et sa mutuelle
- Essayer différents modèles avant de faire son choix
- Demander conseil pour la mise en place de la perruque et ses conditions d'entretien
- Penser à demander les références précises du modèle sélectionné
- Vérifier les modalités d'échange, de remboursement ou d'avoir auprès du prestataire perruquier (105)

Le prix d'une prothèse capillaire varie en fonction du choix de la nature de cheveu, les cheveux naturels seront plus chère que ceux en synthétique.

Depuis le 2 avril 2019, les perruques de classe 1 (cheveux synthétiques avec une zone de 15 cm² minimum de cheveux exclusivement implantés manuellement) sont intégralement remboursées, avec un prix limite de vente au public de 350 €. Les perruques de classe 2 (implantation de cheveux naturels sur 30% de la perruque minimum ou cheveux synthétiques avec une zone de 30 cm² de cheveux exclusivement implantés manuellement) sont remboursés à hauteur de 250 €, avec un prix de vente limite au public fixé à 700 €. Quant aux prothèse capillaires partielles, le tarif de remboursement et le prix de vente sont plafonnés à 125 €. (figure 18)

La prise en charge d'une perruque capillaire inclut celle d'un accessoire textile (foulard, bonnet,...) permettant de couvrir la tête nue. (105)

Barème de remboursement des prothèses capillaires à compter du 2 avril 2019

Type de prothèse capillaire	Prix de vente limite au public	Montant maximum remboursé par l'Assurance maladie obligatoire	Reste à charge avant assurance complémentaire
Perruque totale de classe 1 + un accessoire textile*	350 euros TTC	350 euros TTC	aucun
Perruque totale de classe 2 + un accessoire textile*	700 euros TTC	250 euros TTC	Entre 0 et 450 euros selon le prix de la perruque choisie
Perruque partielle + un accessoire textile*	125 euros TTC	125 euros TTC	aucun
Accessoires vendus par un professionnel spécialisé : - textile : turban, foulard, bonnet, ... ; - couronnes capillaires : couronne de cheveux ou tour de tête capillaire ; - textiles intégrant des fibres capillaires ; - autres accessoires capillaires : franges à positionner sur le front, mèche à positionner au niveau de la nuque.	40 euros TTC (pour 3 accessoires)	20 euros TTC (pour 3 accessoires)	Entre 0 et 20 euros selon les accessoires choisis. À noter : Si vous ne prenez pas de prothèse capillaire, la prise en charge porte sur un maximum de trois accessoires dont au moins un accessoire textile.

(*) : La prise en charge d'une prothèse capillaire totale ou partielle s'accompagne et comprend systématiquement la prise en charge d'un accessoire textile.

Figure 18 : barème de remboursement des prothèses capillaires selon l'Assurance maladie. (104)

La prise en charge de la prothèse capillaire par l'Assurance Maladie fait l'objet d'une prescription médicale, mais attention, tous les vendeurs ne sont pas conventionnés par l'assurance maladie. Il est impératif que le patient se renseigne avant d'acheter ou qu'il se fie à la carte des vendeurs conventionnés.

Pour entretenir une perruque en cheveux naturels, il est recommandé de la déposer chez le prestataire pour un nettoyage et un réajustement de la prothèse (environ 30 à 40€). Pour une perruque en cheveux synthétiques, il est recommandé de la laver une à deux fois par mois. Pour cela, il suffit d'appliquer un shampoing spécial avant de la rincer abondamment puis de l'essorant dans une serviette éponge. Il sera important de ne pas la tordre, la plier ou la coiffer mouillée. La perruque devra ensuite reposer sur un support adéquat pour éviter la moisissure.

Aussi quelques gestes seront à éviter afin de préserver au mieux sa prothèse capillaire :

- Ne pas se baigner avec sa perruque
- Ne pas la porter la nuit
- Eviter de s'approcher de source de chaleur intense tel que le four, le barbecue,...
- Ne pas la coiffer avec un sèche-cheveux, fer à friser, fer à lisser
- Ne pas appliquer de lac, afin de ne pas la salir. (105)

En parallèle de l'entretien de la perruque, le patient doit se laver le crâne avec un shampoing doux. Il devra également hydrater son cuir chevelu avec une crème non grasse ou une huile, telle que l'amande douce, afin de prévenir ou de limiter les démangeaisons.

Enfin, il est important d'informer le patient que la perruque ne gêne pas, ne freine pas la repousse des cheveux et qu'il peut la porter jusqu'à ce que ses cheveux aient la longueur souhaitable.

II.5.1.3.4 Autres moyens

En plus de la perruque, plusieurs accessoires peuvent aider à couvrir ou à masquer l'alopecie : le foulard, le chapeau, le bonnet, le turban, la casquette,... La prise en charge d'une prothèse capillaire par l'assurance maladie inclut la prise en charge d'un de ces accessoires, si le patient ne souhaite pas de perruque alors trois accessoires peuvent être pris en charge, dont au moins un accessoire textile. (106)

Il est préférable de privilégier les matières douces, agréables et légères, telles que le coton ou le bambou. Des éléments peuvent être accrochés au foulard tels qu'une couronne de cheveux ou une frange, afin de faire dépasser des cheveux de l'accessoire. Les magasins spécialisés proposent des chapeaux légers et adaptés au port du foulard en dessous.

II.5.2 Perte des cils et sourcils

II.5.2.1 Description

En cas de chimiothérapie alopeciante, il est probable que la chute des cils et sourcils fasse suite à celle des cheveux, même si ce n'est pas systématique. La chute peut être partielle ou totale, il se peut également que les cils et sourcils deviennent simplement plus fins.

La chute des cils et sourcils est d'autant plus visible et marquante qu'elle bouleverse totalement l'équilibre et l'harmonie du visage.

La repousse est souvent anarchique, dure, clairsemée, avec une modification de texture qui peut durer plusieurs mois avant de retrouver son aspect d'origine.

La perte des cils et sourcils provoquent souvent une irritation et des démangeaisons qui cessent après leurs chutes.

II.5.2.2 Gestion de la chute

Avant et pendant le traitement anticancéreux, quelques mesures devront être mises en oeuvre par le patient afin de limiter et de gérer au mieux la chute des cils et sourcils :

- Prendre une photo de ses cils et sourcils afin de pouvoir les redessiner au mieux
- Masser les sourcils avec une huile hydratante afin de stimuler la circulation sanguine et hydrater la peau pour limiter la chute.
- S'entraîner à dessiner les sourcils au crayon ou à l'aide d'un pochoir
- Prendre rendez - vous avec un dermatologue ou avec un(e) socio-esthéticien(ne) pour obtenir un avis personnalisé et de conseils professionnels
- Utiliser un démaquillant doux, spécifique des yeux sensibles
- Éviter de se démaquiller en frottant intensivement avec un coton. (102)

Après le traitement anticancéreux, il est recommandé d'appliquer de l'huile de ricin sur les cils et sourcils afin de favoriser leurs repousses. De plus, il existe en pharmacie, tout un éventail de gamme de sérum, de mascara avec des agents fortifiants, accélérateurs de croissance, qui pourra être conseillé au patient pour aider et accélérer la repousse des cils et sourcils.

Les cils étant un moyen de protection de l'oeil, il est possible que leur chute entraîne une sécheresse oculaire, une plus grande sensibilité et une moins bonne protection vis à vis des petites particules (poussières, grains de sable,...) ou tout autre corps étranger. Quelques conseils sont à rappeler au patient :

- Se frotter le yeux pour vider le contenu des glandes lacrymales et cligner fréquemment des paupières
- Porter des lunettes de soleil dès que possible, surtout en cas de vent
- Avoir à disposition un collyre de nettoyage adaptée et de préférence en unidoses (Sérum physiologique, Dacryoserum®, Dacudoses®) : insister sur le nettoyage au réveil pour éliminer les résidus produit pendant la nuit
- Nettoyer régulièrement les paupières pour éviter les particules que les particules qui s'y déposent ne rentrent dans l'oeil.

Pour lutter contre la sécheresse oculaire, il est nécessaire de conseiller au patient des substituts de larmes afin d'améliorer le confort oculaire du patient. Pour cela, il existe plusieurs types de collyres :

- Les collyres sans agent de viscosité : l'effet hydratant limité à quelques minutes, il est ensuite rapidement évacué par les conduits naturels (ex : Larmabak®, Larmes artificielles®, Unilarm®).
- Les collyres avec agent de viscosité : la viscosité permet une durée d'action plus longue mais peut induire un léger trouble de la vision lors de l'application, trouble qui s'estompe rapidement (Artelac®, Visméd®, Celluvisc®, Refresh®,...)
- Les gels oculaires : leur durée d'action est encore plus longue (Lacryvisc®, Gel-larmes®, Lacrigel®,...). Pour appliquer le gel, il faut tirer la paupière inférieure vers le bas, regarder vers le haut et déposer la grosseur d'un grain de riz dans le

cul-de-sac conjonctival inférieur. La vue peut se troubler pendant quelques minutes après l'application du gel. (107)

En ce concerne le maquillage, il sera conseillé :

- Utiliser un crayon à sourcils et à cils dont la couleur se rapproche le plus possible de la couleur des cheveux : tracez le sourcil par petits traits légèrement penchés, fins et hachurés en allant de l'intérieur de l'oeil vers l'extérieur
- En cas de perte partielle des sourcils, il est conseillé de les brosser délicatement pour unifier les poils naturels avec le trait de crayon
- Si le crayon est trop complexe, il est possible d'utiliser une poudre à sourcils, à appliquer à l'aide d'un pinceau, par petits bouts de l'intérieur de l'oeil vers l'extérieur
- Si le maquillage est devenu trop compliqué, il peut être conseillé d'utiliser des pochoirs à sourcils. La patiente peut alors choisir sa forme de sourcils et les tracer très facilement. (108)

Pour masquer la perte des sourcils, il est possible d'opter pour une dermopigmentation médicale ou de réparatrice. Cette dermopigmentation consiste en un maquillage semi-permanent, sur le même principe que le tatouage. Cette pratique doit être réalisée avant le début de la chimiothérapie ou plusieurs semaines après l'arrêt de celle-ci. Et il est très important d'avoir un avis médical avant de se lancer dans ce maquillage semi-permanent. Les pigments sont déposés à 2 millimètres sous le derme et ont une durée de vie de 2 à 3 ans.

Il existe certaines contre - indications, qu'il sera important de communiquer au patient avant le début de la perte des cils et sourcils :

- Ne pas appliquer de faux cils partiels ou complets : les produits de fixation peuvent être irritants pour la peau et accentuer la xérodémie voire provoquer des réactions allergiques
- Éviter de maquiller l'intérieur de l'oeil
- Éviter l'épilation au rasoir ou à la crème dépilatoire car ils fortifient le poil et accentuent la repousse
- Éviter l'épilation au laser ou à la lumière pulsée car ces techniques peuvent induire des brûlures au niveau de la peau
- Le recourbe cils et à proscrire car il fragilise et/ou casse les nouveaux poils. (88)

II.5.3 Perte des ongles

II.5.3.1 Description

L'atteinte des ongles peut aussi bien toucher les ongles des mains que ceux des pieds, de façon isolée ou totale.

La toxicité sur les ongles dépend de la molécule utilisée, de la dose et de son mode d'administration. Elle apparaît généralement 2 à 3 mois après le début du traitement.

La toxicité est transitoire, mais peut persister 6 mois après l'apparition de des troubles sur les ongles des doigts, et 12 à 18 mois pour les ongles des pieds, ce qui correspond au temps de croissance totale de l'ongle.

Les anticancéreux peuvent engendrer des effets indésirables au niveau de l'ongle et de son pourtour tels que :

- Onychopathie : fragilisation de l'ongle qui peut se strier, devenir cassant, se dédoubler, changer de pigmentation (figure 19)
- Onycholyse : décollement progressif de l'ongle, souvent douloureux avec une suppuration sous unguéale
- Paronychies ou périonyxis : Bourgeons charnus inflammatoires très douloureux, localisés au niveau de la peau du pourtour des pouces et des premiers orteils. Elles apparaissent après quelques semaines de traitement et sont favorisées par l'incarnation des ongles ou les microtraumatismes. (89)

La perte des ongles entraîne un inconfort esthétique et social pour le patient.



Figure 19 : illustration d'une onychopathie (109)

II.5.3.2 Prévention

Différentes mesures sont à prendre pour protéger les ongles :

- Pour les pieds, il est recommandé de prendre rendez-vous avec un pédicure avant le début du traitement anticancéreux, afin d'apprendre à nettoyer, découper et protéger ses ongles
- Utiliser des moufles et des chaussettes réfrigérantes : sur le même principe que le casque réfrigérant, les moufles et chaussettes vont entraîner une vasoconstriction qui diminue le flux sanguin, ce diminue le passage des anticancéreux vers les ongles. Les gants sont à mettre 15 min avant le début de chimiothérapie et à changer toutes les 30 min. Cette pratique est contre-indiquée pour des métastases distales ou la maladie de Raynaud.
- Porter des gants, type Mapa, pour faire la vaisselle, les travaux ménagers, jardiner ou bricoler
- Porter des gants en saison hivernale pour protéger les ongles du froid
- Appliquer des vernis adaptés : à base de silice (renforce et protège l'ongle) et d'urée (pour lutter contre le dessèchement et l'épaississement de l'ongle). Appliquer deux couches la veille ou le jour de la chimiothérapie
- Utiliser des bases transparentes, des top-coat et des vernis de couleurs foncées opaques, riches en silice, et contenant des filtres UV
- Utiliser un dissolvant sans acétone, pour éviter d'assécher et de fragiliser les ongles
- Lavage des mains avec un nettoyant "sans savon", au pH neutre, surgras

- Masser quotidiennement les cuticules et les ongles avec une huile protectrice, pour éviter le dessèchement
- Il est préférable de repousser les cuticules plutôt que de les couper
- Si l'ongle est endommagé ou semble infecté, il faut prévenir l'équipe soignante (110)

De plus, certaines contre-indications sont à respecter pour préserver ses ongles :

- Le port de chaussettes et chaussures trop serrés
- Le port de talons trop hauts : afin que les ongles ne butent pas contre le bout de la chaussure
- Éviter les crèmes ou lotions exfoliantes contenant de l'acide glycolique, acide lactique qui fragilisent les ongles
- Les vernis pailletés ou nacrés, ils sont plus allergisants, attirent davantage les UV et sont plus difficile à enlever
- Éviter les vernis "low cost" contenant du colophane, du toluène, du formol ou des parabens
- Ne pas appliquer de vernis durcisseur pendant la durée du traitement anticancéreux
- Les faux ongles, en gels ou en résine sont à risque de provoquer des infections
- Ne pas utiliser de polissoir
- Ne pas se ronger les ongles, les peaux ou les cuticules
- Limiter le contact avec les produits agressifs et détergents. (88)

II.5.3.3 Soins des ongles et de son pourtour

Pendant toute la durée du traitement anticancéreux, il est nécessaire de :

- Masser ses ongles 2 fois/j avec une huile à base de vitamine E
- Renouveler toutes les semaines l'application du vernis, selon le protocole :
 - 1 à 2 couche(s) de base transparente au silicium
 - 1 à 2 couche(s) d'un vernis à ongle foncé opaque (si possible au silicium) avec filtre UV
 - 1 à 2 couche(s) de top-coat.

L'application du vernis à ongles devra se faire 3 semaines après l'arrêt du traitement et maintenue jusqu'à 4 à 6 mois après la dernière cure pour garantir la repousse d'un ongle de qualité. Les ongles devront être maintenus courts pendant cette période. (111)

Il sera préconisé d'appliquer une crème ou baume émollient, à raison de 2 x/j pendant la durée du traitement et d'1 x/j après le traitement.

En cas de douleurs unguéales, il est recommandé :

- Un bain de pieds et/ou de mains dans une eau antiseptique, par exemple un bain de Dakin® : verser l'équivalent d'un bouchon de la solution antiseptique dans une bassine et faire tremper les mains ou les pieds pendant 15 à 30 min.
- Appliquer une crème antiseptique.

En cas de fissures sur le pourtour de l'ongle, il est conseillé d'appliquer une crème cicatrisante, tel que Cicalfate® ou Cicaplast B5® pour aider à la cicatrisation.

En cas de sécheresse intense, il est possible d'appliquer une crème ou un baume en couche épaisse et l'envelopper de chaussettes ou de gants en coton. Il existe également des masques de mains ou de pieds (ex : Cica-Repair de chez Neutrogena®) à laisser poser pendant 10 minutes pour aider à l'hydratation. (88)

CONCLUSION

Ces dernières années, l'apparition de la médecine dite "de précision" catalyse les changements dans la prise en charge des patients atteints de cancer et constitue un avancée majeure en oncologie. La médecine de précision n'est pas là pour remplacer les traitements anticancéreux existants, comme la chimiothérapie cytotoxique, mais vient renforcer l'arsenal thérapeutique et offre aux patients une nouvelle possibilité de vaincre la maladie.

L'émergence de l'immunothérapie et des thérapies ciblées ouvre la voie à une prise en charge plus personnalisée de la maladie, en ciblant spécifiquement l'oncogenèse, cherchant ainsi à réduire les effets indésirables pour le patient.

Mais devant la multiplication des protocoles anticancéreux, et l'arrivée de ces nouvelles molécules, de plus en plus innovantes, de nombreux effets indésirables encore méconnus, ont fait leur apparition.

Pour répondre à ces nouveaux effets indésirables, de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes devront être apportés, en intégrant de nouveaux médicaments qui, aujourd'hui, ne font pas partie des traitements de support aux anticancéreux. La diversité et le caractère inattendus de ces effets indésirables nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (oncologue, cardiologue, néphrologue, dermatologue,...) afin d'apporter de nouvelles réponses adaptées à ces effets indésirables.

Le pharmacien d'officine fait partie intégrante de cette nouvelle stratégie, de part son rôle privilégié auprès des patients, mais également de part ses compétences dans la détection des effets indésirables, mais aussi dans leur prévention et leur traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Estève MA, Braguer D, Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S. Thérapeutiques du cancer. In: Pharmacie clinique pratique en oncologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. p. 30-8.
2. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
3. Understanding Chemotherapy [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/understanding-chemotherapy>
4. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapies ciblées – biothérapies - De nouvelles armes dans la lutte contre le cancer [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapie-s-ciblees/les-biochimiotherapies.html/>
5. American Cancer Society. What Is Targeted Cancer Therapy? [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>
6. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
7. Thécitox (Basse-Normandie). Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd.; 2011.
8. Scheen AJ, Moutschen M. Editorial - Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. Rev Med Liège. 2009;4.
9. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Immunothérapie - Peu ou pas spécifique [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/peu-ou-pas-specifique.html/>
10. Anticorps monoclonaux | Institut Curie [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/anticorps-monoclonaux>
11. Understanding Immunotherapy [Internet]. Cancer.Net. 2013 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>
12. Dr Le Tourneau C. Cancer et système immunitaire : pourquoi ce silence du système immunitaire face aux cellules tumorales ? [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/pourquoi-le-systeme-immunitaire-ne-fonctionne-t-il-pas-pour-lutter-contre-les>
13. Déverrouiller le système immunitaire contre les cellules cancéreuses | Institut Curie

- [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur:
<https://curie.fr/dossier-pedagogique/deverrouiller-le-systeme-immunitaire-contre-les-cellules-cancereuses>
14. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
 15. INCa - Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - Etats des lieux et enjeux, appui à la décision. Institut National du Cancer; 2016.
 16. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Immunothérapie - Les principes généraux - william coley, TNF, levamisole, TIL [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-principes-generaux.html/>
 17. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Les principes généraux [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/les-hormones.html/>
 18. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer du sein [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>
 19. Anti-oestrogène - Thériaque [Internet]. Disponible sur:
http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 20. Inhibiteur aromatase - Thériaque [Internet]. Disponible sur:
http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 21. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer prostatique [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/dans-le-cancer-prostatique.html/>
 22. Analogue LHRH - GNRH - Thériaque [Internet]. Disponible sur:
http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 23. Vital Durand. Dégarelix - Inhibiteur de la testostérone - Agoniste - Agoniste GnRH - Dorosz guide pratique des médicaments 2017. Place of publication not identified: Educa Books; 2016. 481-1 p.
 24. Prostate Cancer - Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/types-treatment>
 25. Anti-androgène - Thériaque [Internet]. Disponible sur:
http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 26. Campus d'Urologie, Collège Français des Urologues. Cancer de la prostate [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur:
http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_9/site/html/5_3.html
 27. InfoCancer-ARCAGY-GINECO-traitements-soins de support-vomissements et nausées [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur:

- <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/les-vomissements-et-les-nausees.html/>
28. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
 29. Nausea and Vomiting Related to Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version [Internet]. National Cancer Institute. 2019 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-pdq>
 30. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), Arsenault D, Almanric K, Letarte N, Simard M, Boulanger J, et al. Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte: mise à jour [Internet]. Québec, Qc: INESSS; 2019 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INESSS/9782550833550.pdf>
 31. American Cancer Society - Chemotherapy-related Nausea and Vomiting [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/nausea-and-vomiting/chemo-and-nausea-vomiting.html>
 32. AFSOS - Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
 33. ANSM : Ondansétron (Zophren® et génériques) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse (IV) - Lettre aux professionnels de santé : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ondansetron-Zophren-R-et-generiques-et-allongement-dose-dependant-de-l-intervalle-QT.-Nouvelle-restriction-posologique-concernant-l-utilisation-intraveineuse-IV-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
 34. Antiémétique - Thériaque [Internet]. Disponible sur: http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 35. VARUBY (rolapitant), antiémétique antagoniste des récepteurs NK1 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801854/fr/varuby-rolapitant-antiemetique-antagoniste-des-recepteurs-nk1
 36. Thériaque [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 37. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements
 38. Benzodiazépine - Thériaque [Internet]. Disponible sur: http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php#
 39. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, Wee B. Olanzapine pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements liés au cancer chez les adultes [Internet]. Cochrane.org. 2018 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: [/fr/CD012555/SYMPT_olanzapine-pour-la-prevention-et-le-traitement-des-nausees-et-vomissements-lies-au-cancer-chez-les](https://www.cochrane.org/fr/CD012555/SYMPT_olanzapine-pour-la-prevention-et-le-traitement-des-nausees-et-vomissements-lies-au-cancer-chez-les)
 40. Slimano F. Olanzapine dans la prévention des nausées et vomissements induits par la

- chimiothérapie : 5 mg non-inférieur à 10 mg, avec moins de somnolences [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2017 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2017/12/12/olanzapine-dans-la-prevention-des-nausees-et-vomissements-induits-par-la-chimiotherapie-5-mg-non-inferieur-a-10-mg-avec-moins-de-somnolences/>
41. Olanzapine Helps with Chemotherapy-Induced Nausea, Vomiting [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/olanzapine-chemotherapy-nausea>
 42. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 31 juill 2017 [cité 7 févr 2020];35(28):3240-61. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.4789>
 43. Règles Hygiéno - Diététiques - Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
 44. National Cancer Institute - Nausea and Vomiting and Cancer Treatment - Side Effects [Internet]. 2015 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea>
 45. Recommandations | shisso - société homéopathique internationale de soins de support en oncologie [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.shisso-info.com/recommandations/>
 46. AFSOS - L'acupuncture en onco-hématologie [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/lacupuncture-onco-hematologie/>
 47. Diarrhée chronique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/diarrhee-chronique>
 48. Symptômes - Cancer du côlon [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Symptomes>
 49. Dischi-Antonioni I, Berthod G, Hiroz P, Anchisi S. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2016 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-529/Diarrhees-provoquees-par-les-traitements-sistemiques-anticancereux>
 50. Lee CS, Ryan EJ, Doherty GA. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3751-61.
 51. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, Molino L, Di Cosimo S, Garassino M, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2014;90(2):165-79.
 52. Van Seville YZA, Gibson RJ, Wardill HR, Bowen JM. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(7):646-52.
 53. Dischi-Antonioni I, Berthod G, Hiroz P, Anchisi S. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-529/Diarrhees-provoquees-par-les-traitements-sistemiques-anticancereux#B13>
 54. Antidiarrhéique - Thériaque [Internet]. Disponible sur: <http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/re>

- cherche/rch_simple.php#
55. Antidiarrhéiques : Les points essentiels [Internet]. 2019 [cité 9 mars 2020]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiarrheiques-les-points-essentiels>
 56. Constipation chronique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/constipation-chronique>
 57. Constipation sévère [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/constipation-severe/>
 58. Uguen T, Damon H, Vitton V, Siproudhis L. Cancer et chimiothérapie - Recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge de la constipation. Paris: Société nationale française de colo-proctologie; 2017. 215-6 p.
 59. Constipation - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/constipation/?region=on>
 60. Médicaments de la constipation [Internet]. 2019 [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-la-constipation>
 61. InfoCancer - ARCAGY - Les effets secondaires - Troubles du transit. [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/troubles-du-transit.html/>
 62. Définition mucite [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/mucite>
 63. InfoCancer - ARCAGY - Les effets secondaires - Mucites et Aphtes. [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/mucite-et-aphtes.html/>
 64. Mucites et candidoses - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
 65. Debelleix C. Douleur en radiothérapie ORL : Intérêt du laser : Laser Basse Energie [Internet]. Clinique Tivoli Bordeaux; 2017. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/>
 66. The Oral Cancer Foundation - Mucositis [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://oralcancerfoundation.org/complications/mucositis/>
 67. Grille OAG (Oral Assessment Guide*) [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/broyage/res/Grille_OAG.pdf
 68. Mouth Sores or Mucositis [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/mouth-sores-or-mucositis>
 69. Vigarios E. Soins bucco-dentaires des patients en oncologie. Actual Pharm [Internet]. 2018 [cité 29 mars 2020];57(579):27-31. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S051537001830274X>
 70. Mucositis Guideline Publications [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.mascc.org/mucositis-guideline-publications>
 71. Prévention et traitement des mucites - Recommandations | shisso [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.shisso-info.com/recommandations/>

72. Images Médicales | Iconographie | Banque d'images | dermatologie-photographie-candidose-buccale-muguet [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.fascicules.fr/image-medicale-dermatologie-photographie-candidose-buccale-muguet-268.html>
73. CHRU de Tours. Traitement des candidoses buccales et oesophagiennes [Internet]. Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques; 2018. Disponible sur: omedit-centre.fr
74. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2015 [cité 27 mars 2020];civ933. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ933>
75. Buiret G, Pouillard P. Prise en charge des modifications de la capacité olfactive, gustative et/ou de la déglutition dans les cancers ORL - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-modifications-de-capacite-olfactive-gustative-etou-de-deglutition-cancers-orl/>
76. Les médicaments pour la prévention de la sécheresse de la bouche et des problèmes de salivation après une radiothérapie [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: [/fr/CD012744/ORAL_les-medicaments-pour-la-prevention-de-la-secheresse-de-la-bouche-et-des-problemes-de-salivation](http://www.afsos.org/fr/CD012744/ORAL_les-medicaments-pour-la-prevention-de-la-secheresse-de-la-bouche-et-des-problemes-de-salivation)
77. Dry Mouth or Xerostomia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/dry-mouth-or-xerostomia>
78. Prévention et traitements des Mucites [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/ressource-doc/prevention-traitements-mucites/>
79. InfoCancer - ARCAGY - Effets Secondaires - Effets secondaires dermatologiques. [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/dermatologiques.html/>
80. Prise en charge du syndrome main-pied induit par le Sunitinib et le Sorafenib - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-syndrome-main-pied-induit-sunitinib-sorafenib/>
81. Omedit P de la L. Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main - pied [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/>
82. Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied>
83. Hand-Foot Syndrome or Palmar-Plantar Erythrodysesthesia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/hand-foot-syndrome-or-palmar-plantar-erythrodysesthesia>
84. Thecitox (Basse-Normandie). Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd.; 2011.
85. Guillot B, Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 déc 2006 [cité 16 juin 2020];133(12):1017-20. Disponible sur:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963806710936>
86. Omedit B, Omedit P de la L, Observatoire Dédié au Cancer. Fiche d'aide à la prise en charge de la toxicité cutanée [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/>
 87. Antiacnéiques (II) : Antibiotiques antiacnéiques - Dorosz guide pratique des médicaments 2017. Place of publication not identified: Educa Books; 2016. 644-2 p.
 88. Référentiel Les fiches Bonnes Pratiques Socio-Esthétique | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/documentaire/referentiel-les-fiches-bonnes-pratiques-socio-esthetique>
 89. Réseau Onco-Poitou-Charentes. Prise en charge des atteintes cutanéomuqueuses du patient suivi en oncologie. juin 2018;35.
 90. Barbaud A, Tréchet P, Béani JC. Photosensibilisations : Liste originale des photosensibilisants. :5. Disponible sur: sfdermato.org
 91. Médicaments et photosensibilité [Internet]. Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance. 2018 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
 92. Repellin A, Roure S. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge. In 2009.
 93. Naqi A, Bedane C, Souyri N, Diabaté A. Photosensibilité persistante au verteporfin. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 déc 2017 [cité 15 juin 2020];144(12, Supplement):S151. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963817305719>
 94. Pinto AI. Photosensibilisation - Thérapeutique dermatologique - Fondation René Touraine [Internet]. 2019. Disponible sur: www.therapeutique-dermatologique.org
 95. InfoCancer, ARCAGY-GINECO, traitements, soins de support, la perte des cheveux, alopecie, alopecie chimio-induite, alopecie radio-induite, effets secondaires [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/la-perte-des-cheveux.html/>
 96. Demoré B, Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S. Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux. In: Pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2016. p. 275-10.
 97. Hair Loss or Alopecia [Internet]. Cancer.Net. 2011 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/hair-loss-or-alopecia>
 98. Can Scalp Cooling Stop Hair Loss from Chemotherapy? [Internet]. Cancer.Net. 2019 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/blog/2019-01/can-scalp-cooling-stop-hair-loss-chemotherapy>
 99. Lewandowski C. Chimiothérapie et chute de cheveux : deux études confirment l'intérêt du port d'un casque réfrigérant [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20955/chimiotherapie_et_chute_de_cheveux_deux_etudes_confirment_l_interet_du_port_d_un_casque_refrigerant/
 100. Paxman en France [Internet]. Paxman Scalp Cooling. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://paxmanscalpcooling.com/fr/>
 101. Un casque réfrigérant pour réduire la chute des cheveux - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Casque-refrigerant>
 102. AFSOS - La Socio esthétique en cancérologie [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur:

- <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/socio-esthetique-cancerologie/>
103. National Cancer Institute - Perte de cheveux (alopécie) et traitement du cancer - Effets secondaires [Internet]. 2015 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/hair-loss>
 104. Carte des perruquiers - Magasins de perruques [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Des-ressources-utiles-pour-vous-accompagner-durant-la-maladie/Magasins-de-perruques/Carte-des-perruquiers>
 105. Perruque - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Perruque>
 106. Foulards et chapeaux - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Foulards-et-chapeaux>
 107. Correcteur des sécheresses lacrymales - Dorosz guide pratique des médicaments 2017. Place of publication not identified: Educa Books; 2017. 1394-1 p.
 108. Chimiothérapie et perte de cils [Internet]. Le blog du Groupe Sein CHL. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.cancerseinchl.lu/groupe-sein-chl/2018/2/12/chimiotherapie-et-perde-de-cils>
 109. Voilliot-Trotot C, Granel-Brocard F, Geoffrois L, Tréchet P, Nguyen-Thi P, Schmutz J-L, et al. Effets indésirables cutanés et retentissement sur la qualité de vie des inhibiteurs de mTOR au cours du traitement du cancer du rein. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. 1 mai 2013 [cité 16 juin 2020];140(5):353-62. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S015196381300553X>
 110. Protéger les ongles, les cils et les sourcils - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Protger-les-ongles-les-cils-et-les-sourcils>
 111. Nail and Skin Care | OncoLink [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/cancer-medications/side-effects/nail-and-skin-care>

Université de Lille 2

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2019/2020

Nom : SAMARCQ

Prénom : Pierre

Titre de la thèse : Effets indésirables des anticancéreux à l'officine

Mots-clés : Anticancéreux - Chimiothérapies - Thérapies ciblées - Immunothérapie - Effets indésirables - Officine.

Résumé :

Bien que de plus en plus innovant, l'arsenal thérapeutique contre le cancer comporte son lot d'effets indésirables. Ces derniers altèrent considérablement la qualité de vie des patients et représentent un frein majeur. En tant qu'acteur de proximité et interlocuteur privilégié, le pharmacien a un rôle déterminant dans la bonne gestion des effets indésirables à l'officine, qu'ils aient des conséquences sur le bien-être général du patient (troubles du transit, nausée et vomissements par exemple) ou sur son bien-être psychologique et esthétique (chute des cheveux ou perte des phanères).

La vigilance du pharmacien est d'autant plus importante qu'elle doit être présente à chaque étape de la maladie, que ce soit en prévention de ces effets indésirables ou pour leurs prises en charge.

Avec l'apparition des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, les protocoles anticancéreux ont cependant donné naissance à d'autres effets indésirables encore méconnus. C'est pourquoi l'accompagnement du pharmacien doit évoluer à travers une formation permanente et apporter de nouvelles réponses adaptées.

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis Cazin, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Directeur du Centre Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte contre le Cancer des Hauts de France), Ordre National des pharmaciens : Membre élu au bureau du Conseil Central de la section H

Assesseur : Professeur Philippe Chavatte, Professeur de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Membre extérieur : Stéphanie Garnier, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Mouvaux