

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

**Soutenue publiquement le 29 Juin 2021
Par M^{lle} CAPRON Caroline**

**Les effets indésirables cutanéomuqueux
induits par les traitements anticancéreux :
présentation, prise en charge et rôle du pharmacien**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur CAZIN Jean-Louis

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique - Faculté de Pharmacie -
Université de Lille

Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au
Centre Oscar Lambret de Lille - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts
de France

Directrice de thèse : Madame SIEPMANN Florence

Professeur de pharmacotechnie industrielle - Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur DELTOMBE Séverine

Docteur en Pharmacie - Pharmacienne titulaire - Pharmacie de l'Alène d'Or à Rosult



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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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 le Professeur Jean-Louis CAZIN,

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail dont l'aboutissement me tient à cœur. Je vous remercie également pour vos enseignements de qualité et votre implication professionnelle notamment tout au long du DUEC Pharmacie Clinique Oncologique que j'ai trouvé plus qu'enrichissant. Veuillez croire à tout mon respect et ma plus sincère reconnaissance.

Au Professeur Florence SIEPMANN,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et ainsi de m'avoir suivie dès mon projet initial puis encadrée et guidée tout au long de sa rédaction. Merci pour votre gentillesse, vos encouragements et remarques positives lors de nos échanges. Soyez assurée de l'expression de ma considération.

A Séverine,

Pour ton investissement, ta disponibilité, ton écoute active, toutes tes relectures et tes précieux conseils, je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Merci également de m'avoir donnée ma chance et d'avoir cru en moi dès le départ, je suis heureuse de partager ta vision du métier de pharmacien. Aussi, je te remercie de l'intérêt que tu as porté à tout ce travail et du soutien que tu m'apportes quotidiennement dans ce domaine de l'oncologie. Ta confiance m'est précieuse !

A mes parents,

Qui m'ont toujours accompagnée et soutenue. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser toutes ces années d'études et j'espère vous rendre fiers.

Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, je vous aime !

A ma sœur, Camille,

Merci pour ton amour, nos rires et nos confidences. Notre complicité est importante à mes yeux. Je te souhaite une belle réussite dans ta vie, remplie de bonheur et d'épanouissement, durant laquelle je serai toujours présente pour toi.

Je t'aime Choupie !

A Clément, mon futur mari,

Pour le soutien sans faille que tu m'apportes au quotidien.

Je te remercie pour le temps que tu m'as consacré tout au long de cette thèse, que ce soit au travers de tes lectures et relectures, corrections et critiques, mais aussi lors de ces heures à me faire part de tes connaissances, statistiques entre autres.

Je ne te remercierai jamais assez de croire en moi, chaque jour, tu as été ma force et le resteras ! Merci pour ton Amour.

Rêvons ensemble de nos longues années à venir... Je t'aime.

A mes beaux-parents,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dès le premier jour de notre rencontre. Vos conseils m'ont toujours été d'une aide précieuse : merci pour votre Bienveillance !

Je suis heureuse de faire partie de votre famille et que vous me considérez comme votre propre fille me touche énormément. Un grand Merci pour nous aider à réaliser nos rêves !

A ma famille,

Pour votre présence, vos encouragements, votre soutien, votre confiance et votre fierté. Je vous souhaite de merveilleux moments familiaux à partager tous ensemble.

A Mr YOUNES, et à la Pharmacie du Clos des Roses,

Pour m'avoir aidée à rebondir sur cette voie professionnelle qui finalement s'avérait toute tracée.

Mr Younes, vous m'avez transmis l'amour du métier et je vous en remercie.

Ludo, Sofia et Bayane, quel plaisir d'avoir pu partager ces quelques mois avec vous !

A toute mon équipe officinale, Séverine, Betty, Emeline, Amélie & Nico

J'ai énormément de chance de pouvoir exercer mon métier à vos côtés et ainsi de m'épanouir dans cet environnement de travail agréable, détendu et très positif.

Merci pour ces moments partagés au quotidien !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
1^{ERE} PARTIE : LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX	5
I. GENERALITES SUR LE CANCER	5
1. Définition.....	5
2. Epidémiologie	5
2.1. Incidence	5
2.2. Mortalité	6
2.3. Prévalence.....	7
2.4. Facteurs de risque.....	7
3. Cancérogenèse.....	11
3.1. Stades précancéreux.....	13
3.1.1. Initiation.....	13
3.1.2. Promotion	13
3.1.3. Progression	14
3.2. Stades cancéreux	15
3.3. La cellule cancéreuse	16
3.3.1. Morphologiquement	16
3.3.2. Caractéristiques de la cellule cancéreuse	16
4. Classification	29
4.1. Classification en fonction du stade : la classification TNM	29
4.2. Classification en fonction de l'histologie	31
5. Thérapeutiques du cancer	31
5.1. Chirurgie.....	32
5.2. Radiothérapie	33
5.3. Chimiothérapie	33
5.4. Immunothérapie et thérapies ciblées	34
5.5. Hormonothérapie	34
II. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX CHIMIOETHERAPIE, IMMUNOTHERAPIE ET THERAPIES CIBLEES	35
1. La chimiothérapie.....	35
1.1. Les alkylants.....	35
1.2. Les anti-métabolites	37
1.3. Les modificateurs de l'ADN	39
1.4. Les poisons du fuseau	40
1.5. Les protocoles de chimiothérapie	41
2. L'immunothérapie.....	42
2.1. L'immunothérapie conventionnelle	43
2.2. Les inhibiteurs des points de contrôle.....	44
2.3. Les IMiD : Thalidomide et ses dérivés	45
2.4. Les anticorps bispécifiques	46
2.5. Nouvelles approches.....	46
3. Les thérapies ciblées.....	48
3.1. Les inhibiteurs extracellulaires	48
3.1.1. Anticorps monoclonaux	48
3.1.2. Anticorps conjugués	49
3.2. Les inhibiteurs intracellulaires	49
3.2.1. Inhibiteurs des protéines kinases	49
3.2.2. Autres inhibiteurs enzymatiques.....	52

.....	55
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES CUTANÉES	55
1. Physiologie cutanée	55
1.1. L'épiderme	55
1.1.1. Anatomie et structure	55
1.1.2. Topographie	55
1.1.3. Histologie	58
1.1.4. Rôle et fonctions	59
1.2. La jonction dermo-épidermique	60
1.3. Le derme	60
1.3.1. Anatomie et structure	60
1.3.2. Topographie	61
1.3.3. Histologie	61
1.3.4. Rôle et fonctions	62
1.4. L'hypoderme	62
1.4.1. Anatomie et structure	62
1.4.2. Histologie	63
1.4.3. Rôle et fonctions	63
2. Les annexes cutanées	64
2.1. Les glandes sudoripares	64
2.1.1. Glandes sudoripares eccrines	65
2.1.2. Glandes sudoripares apocrines	65
2.2. Les glandes sébacées	65
II. LES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES CUTANEOUQUEUX	67
1. Syndrome main-pied	67
1.1. Description	67
1.1.1. Définition	67
1.1.2. Clinique	67
1.1.3. Etiologies	69
1.1.4. Hand-foot syndrome et Hand-foot reaction	69
1.2. Prise en charge	70
1.2.1. Prévention	70
1.2.2. Traitement	72
2. Eruptions acnéiformes	73
2.1. Description	73
2.1.1. Définition	73
2.1.2. Clinique	73
2.1.3. Etiologies	74
2.2. Prise en charge	75
2.2.1. Prévention	75
2.2.2. Traitement	75
3. Xérose cutanée et fissures cutanées	76
3.1. Description	76
3.1.1. Définition	76
3.1.2. Clinique	77
3.1.3. Etiologies	78
3.2. Prise en charge	78
3.2.1. Prévention	78
3.2.2. Traitement	79
4. Lésions hyperkératosiques	80
4.1. Description	80
4.1.1. Définition	80
4.1.2. Clinique	80

4.1.3. Etiologies.....	82
4.2. Prise en charge.....	82
4.2.1. Prévention.....	82
4.2.2. Traitement.....	83
5. Photosensibilité.....	83
5.1. Description.....	83
5.1.1. Définition.....	83
5.1.2. Clinique.....	83
5.1.3. Etiologies.....	85
5.2. Prise en charge.....	85
5.2.1. Prévention.....	85
5.2.2. Traitement.....	86
6. Troubles de la pigmentation.....	86
6.1. Description.....	86
6.1.1. Définition.....	86
6.1.2. Clinique.....	87
6.1.3. Etiologies.....	92
6.2. Prise en charge.....	92
7. Mucites.....	92
7.1. Description.....	92
7.1.1. Définition.....	92
7.1.2. Clinique.....	93
7.1.3. Etiologies.....	95
7.2. Prise en charge.....	95
7.2.1. Prévention.....	95
7.2.2. Traitement.....	96

3^{EME} PARTIE : LE PATIENT ATTEINT DE CANCER A L'OFFICINE..... 99

I. ETUDE DU QUESTIONNAIRE.....	99
1. Introduction.....	99
2. Matériel et méthodes.....	99
2.1. <i>Elaboration du questionnaire et diffusion</i>	99
2.2. <i>Analyses statistiques</i>	100
3. Résultats et discussion.....	101
3.1. <i>Données épidémiologiques</i>	101
3.2. <i>Informations communiquées au sujet des EICM</i>	103
3.3. <i>Survenue des effets indésirables cutanéomuqueux</i>	107
3.4. <i>Prise en charge du patient par son pharmacien</i>	108
II. PRISE EN CHARGE DU PATIENT CANCEREUX A L'OFFICINE.....	117
1. Accompagnement du patient cancéreux à l'officine.....	117
1.1. <i>Rôles d'écoute et de soutien</i>	118
1.2. <i>Rôles de conseils dans la prévention des effets indésirables</i>	119
2. La place des dermo-cosmétiques.....	121
2.1. <i>Définition</i>	121
2.2. <i>Les produits d'hygiène et d'hydratation cutanée</i>	121
2.2.1. <i>Les produits d'hygiène corporelle</i>	121
2.2.2. <i>Les produits d'hydratation cutanée</i>	124
2.3. <i>Les kératolytiques</i>	128
2.4. <i>Les protections solaires SPF 50+</i>	129
2.5. <i>Les produits plus spécifiques</i>	130
2.5.1. <i>Syndrome main-pied</i>	130
2.5.2. <i>Fissures cutanées</i>	131
2.5.3. <i>Maquillage thérapeutique</i>	132

CONCLUSION.....	135
ANNEXES	137
LISTE DES FIGURES.....	170
LISTE DES TABLEAUX	172
BIBLIOGRAPHIE	173

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
ALT: Alternative Lengthening of Telomeres
ARN : Acide RiboNucléique
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CDK : Cyclin Dependent Kinases
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CTC : Common Toxicity Criteria
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4
DCI : Dénomination Commune Internationale
EGF : Epithelial Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EICM : Effet Indésirable Cutané-Muqueux
EMT : Transition Epithélio-Mésenchymateuse
FGF : Fibroblast Growth Factor
HER1 : Human EGF Receptor 1
HER2 : Human EGF Receptor 2
HFS : Hand-Foot Syndrome
HGF : Hepatocyte Growth Factor
HPST : Hôpital-Patient-Santé-Territoire
HPV : Human Papillomavirus
HSFR : Hand-Foot Reaction
IFN : Interférons
IL : interleukine
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases
MEC : Matrice Extra-Cellulaire
MET : Transition Mésenchymo-Epithéliale
NCI : National Cancer Institute
NMF : Natural Moisturizing Factors
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PARP : Poly ADP-Ribose Polymérase
PD-1 : Programmed cell Death protein 1
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SMP : Syndrome Main-Pied
TGF α : Tumor Growth Factor α
TGF β : Transforming Growth Factor β
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
UV : Ultra-violets (rayons solaires)
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

En 2018, en France métropolitaine, 382 000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués causant 157 400 décès (1).

On dénombre dans notre pays 3 800 000 personnes touchées par cette affection étant en vie à l'heure actuelle. Très présente dans notre société, il est estimé que plus d'une famille sur trois est concernée par cette maladie.

Du fait de l'accroissement de l'espérance de vie, le nombre de patients nouvellement diagnostiqués augmente régulièrement. Ce constat combiné aux innovations thérapeutiques de ces quinze dernières années bouscule les lignes directrices des traitements établis précédemment évoluant de façon progressive vers une prise en charge chronique.

De plus, le développement de nouveaux anticancéreux administrables par voie orale, disponibles à l'officine, amène le patient à se retrouver régulièrement face à son pharmacien tout au long de son parcours de soins, favorisant d'autant plus cette prise en charge en pharmacie de ville (2).

Cette mission nouvellement confiée aux pharmaciens doit faire appel à des connaissances scientifiques en cancérologie, notamment pour faciliter la bonne adhésion du patient et aborder les effets indésirables provoqués par les traitements anticancéreux dans le but de les prévenir le plus efficacement possible.

En plus de tenir pleinement son rôle d'écoute et de conseils, tel que le définit la loi HPST du 21 Juillet 2009 (3), le pharmacien d'officine se doit de prendre en charge le patient dans sa globalité.

Au travers de cette thèse, nous nous focaliserons sur la toxicité cutanée qui, trop souvent sous-estimée et considérée comme peu grave, peut générer de réelles conséquences.

A la fois physiquement par l'aspect inesthétique de certaines lésions cutanées mais aussi psychologiquement alors que l'annonce du cancer est déjà une épreuve psychologique.

Aussi, ces effets indésirables cutanéomuqueux peuvent avoir un impact non négligeable sur l'observance thérapeutique, en particulier lors de l'apparition de mucites buccales pouvant altérer la prise alimentaire par voie orale voire impacter le bon déroulement du traitement en imposant un arrêt temporaire tel qu'il est souvent observé en cas de syndrome mains-pieds de grade sévère.

Pour ce faire, des généralités sur la cancérogénèse, un aperçu des thérapeutiques anticancéreuses ainsi que des rappels physiologiques de la peau sont nécessaires à la compréhension globale du sujet.

1^{ère} PARTIE : LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX

I. Généralités sur le cancer

1. Définition

Selon l’OMS, le cancer est « un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n’importe quelle partie de l’organisme » (4).

Le cancer est défini par la prolifération incontrôlée de cellules anormales. Cette prolifération résulte de l’échappement aux mécanismes de régulation de l’organisme aboutissant alors à une multiplication anarchique de cellules cancéreuses.

Par la suite, se formeront des masses tissulaires, appelées « tumeurs » qui se développeront pour devenir de plus en plus volumineuses. En pratique, on emploie le terme « tumeur » à proprement parler à partir d’un regroupement d’environ 100 000 cellules cancéreuses. En se développant, ces tumeurs envahissent les organes avoisinants dans lesquels sont détruites les cellules normales mettant alors en danger le fonctionnement de l’organe cible.

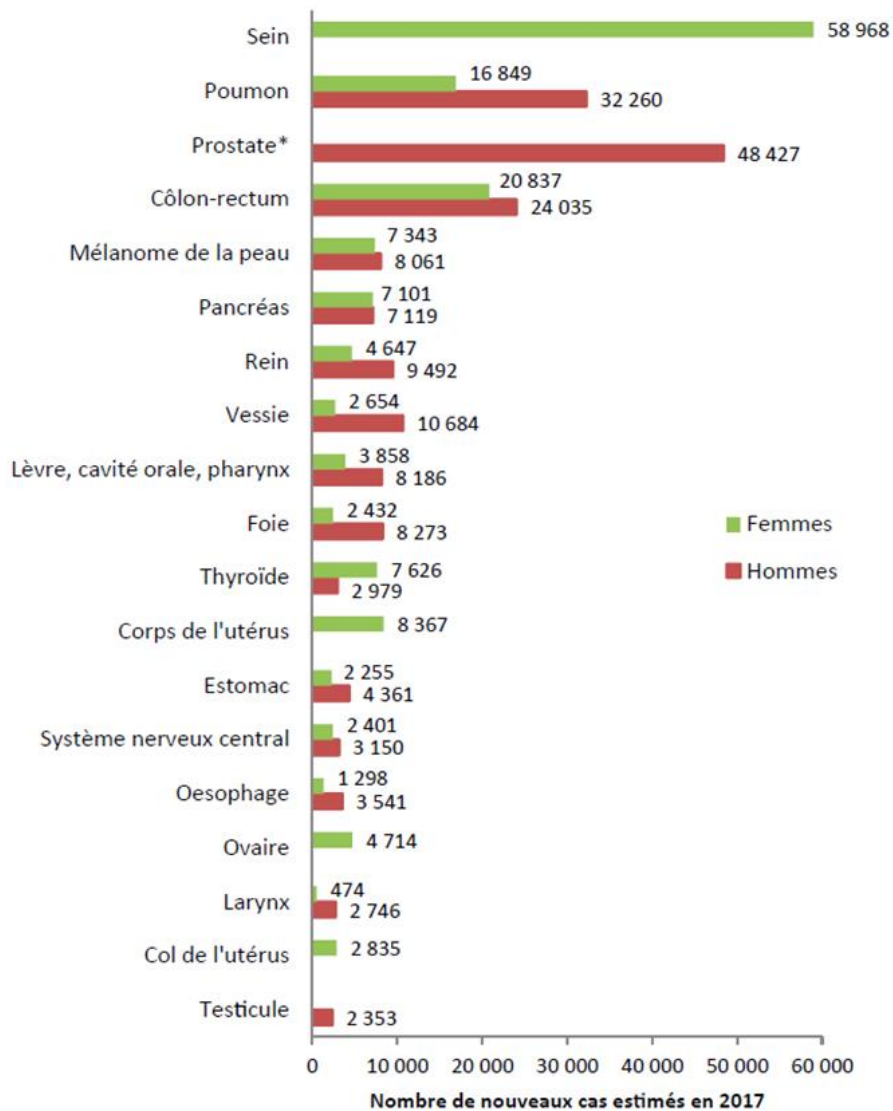
Par ailleurs, les cellules cancéreuses peuvent se répandre à distance d’un organe pour former de nouvelles tumeurs que l’on appelle des métastases (5).

2. Epidémiologie

2.1. Incidence

Tous cancers confondus, en France métropolitaine, l’incidence est de 382 000 nouveaux cas estimés en 2018 (6). 204 600 nouveaux cas sont recensés chez l’homme et 177 400 chez la femme, ce qui amène respectivement à un taux d’incidence de 330,2 pour 100 000 hommes et de 274,0 pour 100 000 femmes. L’âge médian au diagnostic est de 68 ans pour les hommes et 67 ans pour les femmes (1).

Chez l’homme, les cancers majoritairement représentés sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon puis le cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du sein reste loin devant les cancers colorectaux et du poumon [Figure 1].



* Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2013.

Figure 1 - Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe (7).

2.2. Mortalité

En France métropolitaine, tous cancers confondus, la mortalité imputable au cancer est estimée à 157 400 décès en 2018 dont 89 600 décès chez l'homme et 67 800 décès chez la femme (6).

Le taux de mortalité chez l'homme est de 123,8 décès par cancer pour 100 000 individus et l'âge médian au décès est de 73 ans. Chez la femme, le taux de mortalité est plus faible avec 72,2 décès par cancer pour 100 000 individus et un âge médian au décès de 77 ans (1).

Concernant les cancers considérés comme les plus meurtriers, on retrouve le cancer du poumon en tête loin devant les cancers colorectaux et de la prostate chez les hommes. Le cancer du sein apparaît au premier rang chez les femmes suivi par le cancer du poumon et le cancer colorectal [Figure 2].

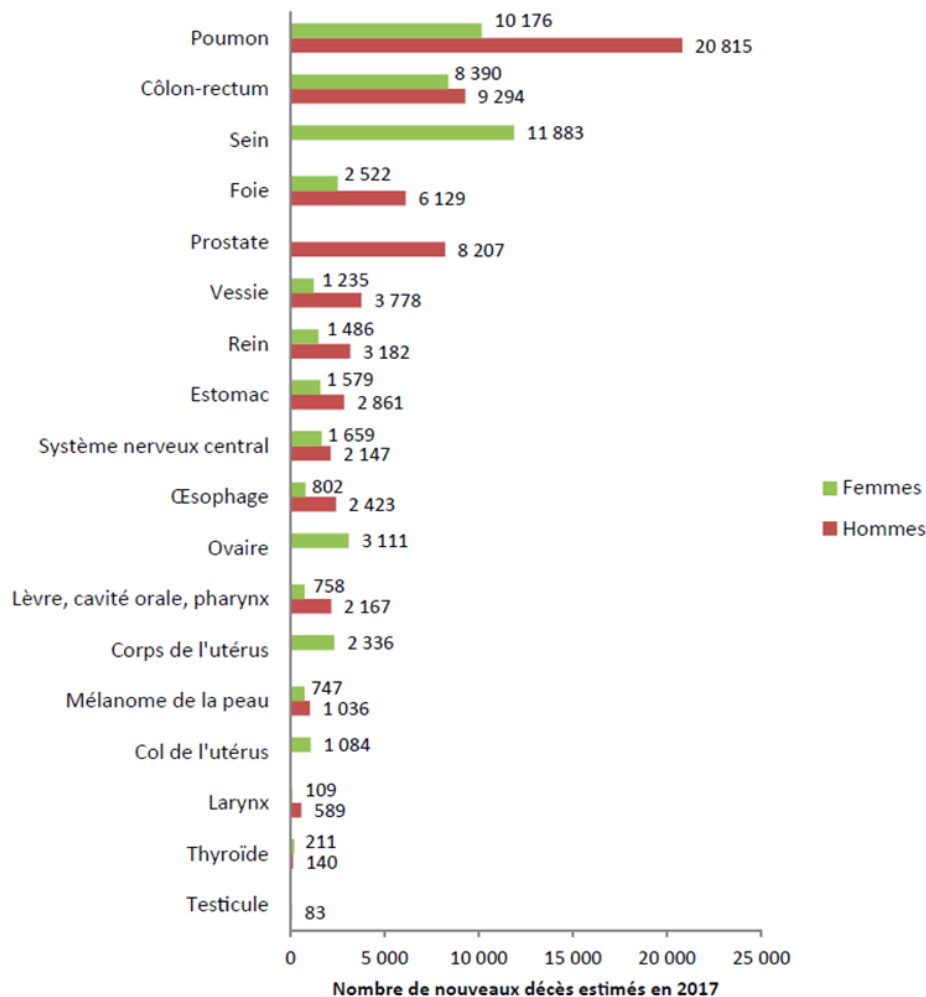


Figure 2 - Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe (7).

2.3. Prévalence

En 2017, le cancer touche 1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes en France métropolitaine, soit une prévalence totale d'environ 3,8 millions de personnes âgées de 15 ans et plus, vivantes à une date donnée, ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie (1).

Cette augmentation de prévalence totale des cancers est probablement due à l'accroissement de l'espérance de vie, elle-même, étroitement liée à une diminution de la mortalité des maladies cardiovasculaires sur ces dernières décennies (8). De plus, l'intensification des campagnes de dépistages, leur extension à une population plus jeune et l'émergence de technologies performantes a pour conséquence un dépistage plus précoce et plus précis des patients contribuant à l'augmentation des nouveaux cas découverts.

2.4. Facteurs de risque

Les cancers sont considérés comme des maladies multifactorielles dans lesquelles interviennent des facteurs de risque.

Un facteur de risque est défini par l’OMS comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d’un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d’un traumatisme » (9).

Les facteurs de risque à l’origine des cancers ne sont pas, à l’heure actuelle, tous identifiés. On retrouve 2 types de facteurs de risques, que sont :

- Les facteurs de risque dits « internes » et qui correspondent à notre âge ou à notre hérédité ; toutefois, on sait que moins de 10% des cancers seraient héréditaires.
- Les facteurs de risque dits « externes » sont quant à eux liés à nos comportements ou à notre environnement et représentent en grande partie les facteurs incriminés dans l’apparition de cancers. En effet, dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 26 juin 2018, il est estimé que 41% des nouveaux cas de cancers chez les adultes seraient attribuables à des facteurs de risque modifiables (10). La survenue de ces cancers pourrait être évitable si les objectifs des politiques de prévention quant à l’exposition à ces facteurs de risque étaient atteints.

Parmi les facteurs de risque externes [Figure 3], on identifie par ordre d’imputabilité : le tabac, la consommation d’alcool, l’alimentation, les expositions professionnelles, l’exposition à certains agents infectieux, la surcharge pondérale (surpoids et obésité), l’exposition aux rayons solaires (les UV) et artificiels et enfin la pollution de l’air extérieur (atmosphérique) et l’air intérieur (11).

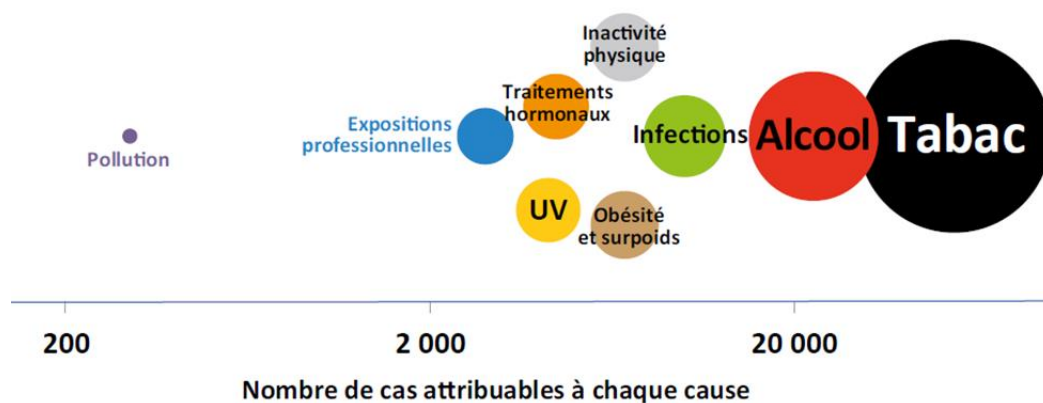


Figure 3 - Nombre de cas de cancers attribuables aux différents facteurs de risque de cancer en France en 2000 (7).

- Le tabac

Le tabac est considéré comme le premier facteur de risque évitable de mortalité par cancer.

C’est le cas non seulement en France mais également dans le Monde où il est responsable du décès de près de 6 millions de personnes chaque année soit près de 10% de la mortalité mondiale.

En France, les décès par cancer dus au tabac représentent 58% des décès chez l'homme et 20% chez la femme. Ces cancers touchent 16 localisations différentes [Figure 4] et on estime que le tabac est attribué à plus de 8 cancers du poumon sur 10, environ 70% des cancers des voies aérodigestives supérieures et 50% des cancers de la vessie (12).

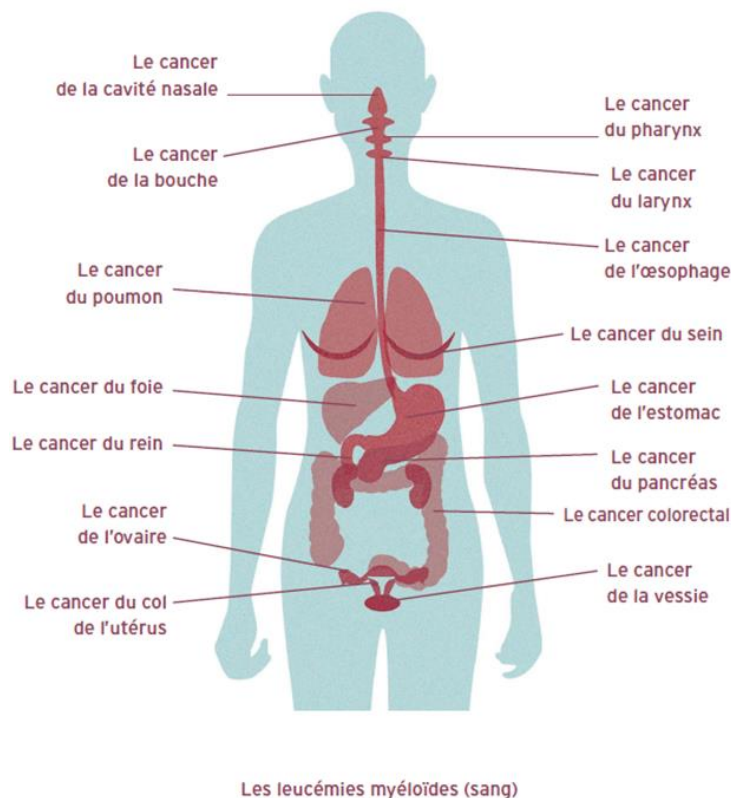


Figure 4 - Le tabac, facteur de risque dans la survenue de plusieurs cancers (7).

- L'alcool

L'alcool est la seconde cause de mortalité évitable par cancer avec environ 16 000 décès par an soit 9,5% des décès annuels par cancer. (13) En effet, la consommation d'alcool favorise le développement de certains cancers comme les cancers du sein, de la sphère ORL et de l'appareil digestif [Figure 5].

L'augmentation de ce risque est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée et, puisqu'aucun seuil de consommation sans risque n'est déterminé, on considère que toute consommation régulière d'alcool, même faible, est à risque de cancer.

- L'alimentation et l'activité physique

De nos jours, en France, 1 adulte sur deux est en surcharge pondérale et 80% sont considérés comme étant sédentaires.

La nutrition, englobant l'alimentation et l'activité physique, agit à la fois comme un facteur de risque et un facteur protecteur de certains cancers [Figure 5].

En effet, l'excès de viandes rouges et de charcuterie, la faible consommation de légumes et de fibres, le surpoids et l'obésité, la consommation de sels et d'aliments salés ainsi qu'une activité physique insuffisante se retrouvent parmi les facteurs à risque de développer un cancer. Au contraire, la consommation de fruits, de légumes et de fibres alimentaires et la pratique d'une activité physique sont reconnus pour leur rôle protecteur dans certains cancers (14).

	Tumeurs solides																	Hémopathies malignes										
	Nasopharynx	Tête et cou	Bouche (cavité orale), pharynx, larynx	Œsophage	Adénocarcinome œsogastrique	Estomac	Intestin grêle	Colo-n-rectum	Pancréas	Ampoule de Vater	Foie	Vésicule biliaire	Rein	Vessie	Sein (avant la ménopause)	Sein (après la ménopause)	Endomètre	Col de l'utérus	Ovaire	Prostate	Testicule	Poumon	Thyroïde	Peau	Lymphome hodgkinien	Lymphome non hodgkinien	Leucémie	Myélome multiple
Boissons alcoolisées						*		Homme Femme		*			**										*		*	*		
Surcharge pondérale					* Proximal Distal						**								** Avancé Localisé	*	**	*			*	*	*	*
Viandes rouges				**									*	*	*				*									
Charcuteries			**									*	*	*					**		**							
Sel et aliments salés																												
Compléments alimentaire à base de bêta-carotène	*	*	*		††				*				*	*			*	*	**		††		*		*			
Produits laitiers							*						*	**							**							
Activité physique		*					Colo-n Rectum							**	**	**					**	*			*			
Sédentarité																												
Fruits																												
Légumes (non féculents)																												
Fibres alimentaires														**														
Allaitement					*																							

* signifie que le niveau de preuve est nouvellement étudié depuis le rapport WCRF/AICR 2007 ou les CUP WCRF/AICR 2010, 2011, 2012, 2013, 2014
 ** signifie que le niveau de preuve a été modifié depuis le rapport WCRF/AICR 2007 ou les CUP WCRF/AICR 2010, 2011, 2012, 2013, 2014
 † consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à fortes doses, en particulier chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante

Figure 5 – Niveaux de preuves de relation entre les facteurs nutritionnels et différentes localisations cancéreuses (7).

- Les expositions professionnelles

En milieu professionnel, les expositions sont plutôt fréquentes étant donné que les données évoquent 2,2 millions de travailleurs exposés à au moins une nuisance cancérogène sur l'année 2010, c'est-à-dire 10% des salariés français (15).

Chaque année, entre 11 000 et 23 000 cas sont recensés en France ; cette part non négligeable de cancers d'origine professionnelle représente entre 4 à 8,5% de l'ensemble des cancers.

Les huit principaux produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques auxquels sont exposés les travailleurs sont les gaz d'échappement Diesel, les huiles minérales entières, les poussières de bois, la silice cristalline, le formaldéhyde, le plomb et ses dérivés, l'amiante et les phtalates. Ces expositions professionnelles ont démontré un lien bien établi dans l'apparition de certains cancers tels que le cancer du poumon et le mésothéliome (dont la cause principale est l'amiante), le cancer des fosses nasales, le cancer de la vessie et des leucémies.

- L'exposition à certains agents infectieux

En France, une origine infectieuse serait retrouvée dans 3% des cancers.

Parmi les agents infectieux impliqués dans la survenue de cancers (16), trois sont plus fréquemment en cause :

- Les papillomavirus humains (HPV), facteur essentiel dans le développement de cancers du col de l'utérus mais intervenant aussi dans les cancers de l'anus et du pénis ainsi que dans certains cancers de la cavité buccale ;
- La bactérie *Helicobacter pylori*, responsable de la majorité des cancers de l'estomac ;
- Le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), en cause dans l'apparition d'un cancer du foie.

- L'environnement

Les liens entre l'environnement et la survenue de cancers suscitent de nombreuses études scientifiques. Cependant, ce lien reste mal connu à ce jour, insuffisamment étudié et difficilement quantifiable.

Certains facteurs de risques environnementaux sont tout de même identifiés et prouvés. C'est le cas du radon, de la pollution atmosphérique, des particules fines, de l'exposition aux UV, des pesticides arsenicaux et de l'amiante. Les autres facteurs de risque potentiels restent en cours d'investigation (17).

3. Cancérogenèse

Le processus de cancérisation s'étend sur plusieurs années voire décennies et aboutit au développement d'un cancer.

Au départ, nous partons d'une cellule normale qui va subir des mutations génétiques.

Qu'elles soient ponctuelles, plus étendues, silencieuses ou à l'origine d'un cancer, ces mutations sont engendrées par des erreurs lors de la réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire.

Il faut noter que le cancer touche l'ADN des cellules somatiques d'un tissu en particulier mais que l'atteinte des cellules germinales reste extrêmement rare ; c'est pourquoi les mutations ne sont généralement pas transmises à la descendance et que les formes héréditaires sont très rares.

Une fois altérés par des mutations, certains types de gènes interviennent dans la cancérogenèse ; il s'agit des « proto-oncogènes » et des gènes « suppresseurs de tumeur ».

Les proto-oncogènes régulent les processus de prolifération et de différenciation cellulaire. Lorsqu'ils sont activés par mutation, ils donnent des oncogènes qui contribuent à la transformation maligne de la cellule normale résultant d'une stimulation anormale de la prolifération cellulaire et d'une réduction de la capacité apoptotique de ces cellules.

Les oncogènes sont organisés en 6 grandes classes, en fonction des oncoprotéines codées par ces gènes, que sont :

- Les facteurs de croissance assurant une boucle de régulation autocrine comme les protéines de la famille FGF (Fibroblast Growth Factor) ;
- Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance tels que le proto-oncogène *erb B* codant pour le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) ;
- Les protéines membranaires liant le GTP dites « G-protéines » comme les proto-oncogènes de la famille *ras* ;
- Les tyrosines protéine-kinases membranaires ;
- Les protéine-kinases cytosoliques ;
- Et les protéines à activité nucléaire contrôlant la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN tel que le proto-oncogène *c-myc* (18).

Les suppresseurs de tumeur répriment la prolifération cellulaire ou agissent en permettant à la cellule de réparer son ADN endommagé. Ainsi, ils contrôlent négativement la croissance et la différenciation cellulaires et favorisent l'apoptose.

Les deux protéines anti-oncogéniques les plus connues sont :

- La protéine p105-Rb codée par le gène suppresseur Rb intervenant dans la prolifération cellulaire et permettant, de par son activation, un contrôle négatif sur le cycle cellulaire.
- La protéine p53 codée par le gène p53 est un facteur de régulation majeur pour la cellule et provoque soit l'arrêt de la division cellulaire soit l'apoptose dans le cas où la cellule se retrouve avec de l'ADN endommagé par une mutation lors de la mitose.

Aujourd'hui, on estime qu'il existe au moins 350 proto-oncogènes dans une cellule saine contre la connaissance d'une trentaine d'anti-oncogènes (19).

Tous ces gènes influent sur l'oncogénèse et déterminent le passage ou non vers la cancérisation. Qu'il s'agisse de la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou de l'altération d'un gène suppresseur de tumeur, cette étape est primordiale dans l'initiation de la cancérogenèse.

3.1. Stades précancéreux

3.1.1. Initiation

L'initiation est une étape ponctuelle au cours de laquelle un agent carcinogène entraîne des mutations au niveau de l'ADN d'une cellule. Ces mutations seront transmises aux cellules dérivant de la cellule « initiée » seulement si cette cellule mère n'est pas destinée à mourir et si les dommages causés à l'ADN ne sont pas réparés (20).

Les altérations du génome engendrées chez une cellule normale lui permettent alors d'acquérir des propriétés d'échappement aux régulations cellulaires. C'est l'étape clé de l'initiation de la cancérogenèse.

La nouvelle cellule transformée prolifère ensuite de manière exagérée faisant naître un tissu contenant un nombre anormalement élevé de cellules morphologiquement normales, ce phénomène est appelé « hyperplasie » [Figure 6].

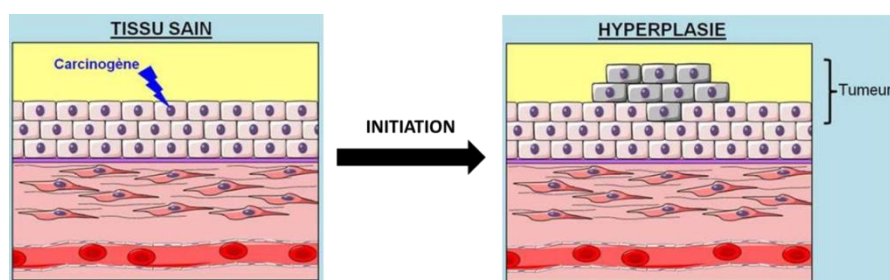


Figure 6 - Hyperplasie lors de la cancérogenèse (21).

3.1.2. Promotion

La promotion correspond à une phase relativement longue durant laquelle on assiste à la multiplication de la cellule initiée ayant subi la mutation pour donner naissance à de nouvelles cellules filles identiques dans le but de former une nouvelle population monoclonale. C'est ainsi que la tumeur forme une dysplasie avec des cellules de morphologie changée [Figure 7].

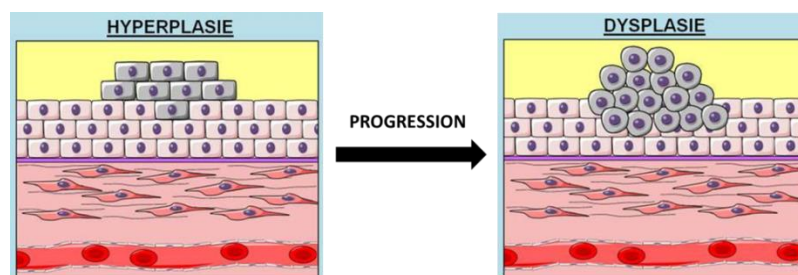


Figure 7 - Dysplasie au cours de la cancérogenèse (21).

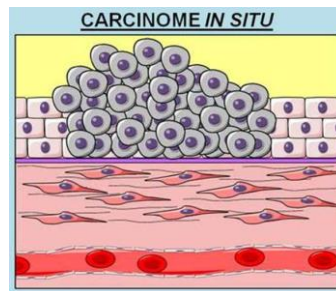
Durant cette étape, les facteurs intervenants dits facteurs « promoteurs », qu'ils soient endogènes comme les facteurs de croissance et les hormones ou bien exogènes tels que les toxiques chimiques et les facteurs alimentaires, vont déréguler les mécanismes contrôlant la prolifération cellulaire (19).

3.1.3. Progression

La progression est le dernier stade précancéreux et consiste en l'acquisition des caractéristiques d'une cellule cancéreuse avec notamment la capacité de se multiplier de façon anarchique et la perte du caractère différencié, témoignant d'une perte partielle ou totale de leur fonction au sein de l'organisme.

A ce stade, la tumeur n'a pas encore franchi la membrane basale, le carcinome reste in situ et ses limites sont encore confinées à l'épithélium [Figure 8].

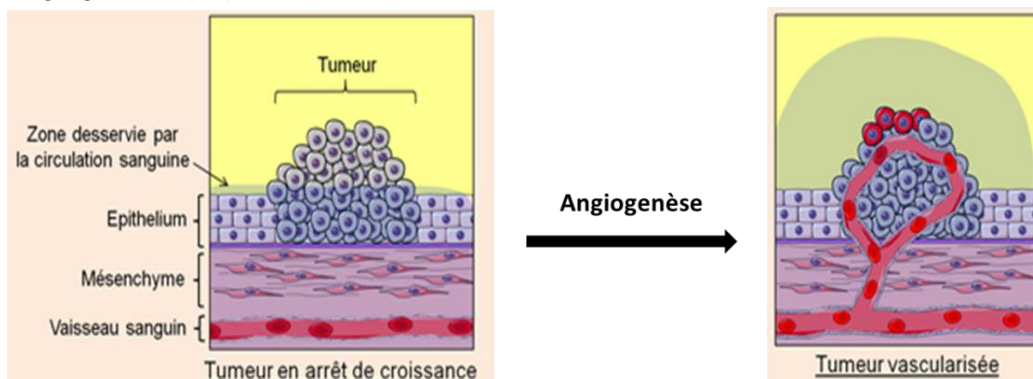
Figure 8 - Carcinome in situ (21).



Lors de cette phase complexe, la vascularisation de la tumeur se met en place. En effet, dotées de la capacité à former de nouveaux vaisseaux sanguins, les cellules cancéreuses provoquent l'angiogénèse.

Ce processus permet d'irriguer la tumeur et de l'alimenter en oxygène et nutriments, des besoins indispensables sans lesquels elle ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre. [Figure 9]

Figure 9 – Angiogenèse (22).



3.2. Stades cancéreux

Le carcinome est ensuite dit « invasif » lorsqu'il y a rupture de la membrane basale par la tumeur. C'est le premier stade cancéreux et la tumeur devient alors maligne.

Les cellules cancéreuses peuvent maintenant pénétrer le mésenchyme et emprunter ainsi les vaisseaux sanguins et lymphatiques. C'est par ce moyen de transport qu'elles envahissent de nouveaux organes dans lesquels elles développeront de nouvelles tumeurs, appelées métastases. A ce niveau, on parle alors de cancer métastatique [Figure 10].

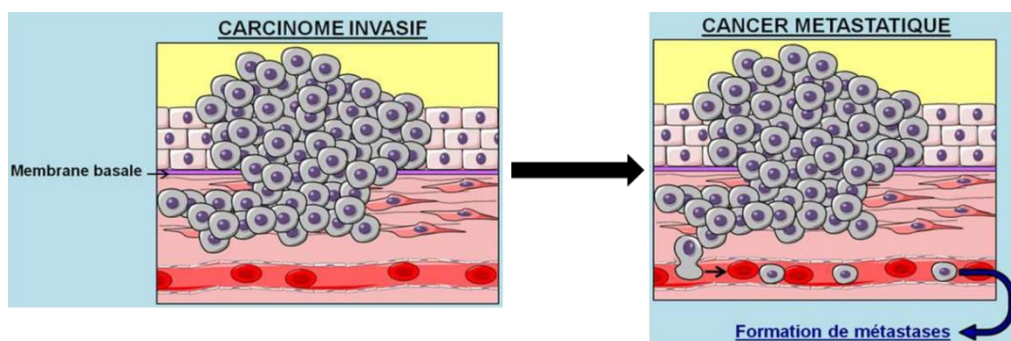


Figure 10 - Cancer métastatique (21).

Non seulement les cellules cancéreuses sont capables de disséminer sous forme de métastases dans les tissus sains voisins mais elles ont également la capacité de corrompre les cellules saines qui les entourent afin de les utiliser à leur avantage. En effet, ces cellules génétiquement stables jouent un rôle important dans le développement d'un cancer : on parle de l'implication du « microenvironnement ».

Pour ce faire, les cellules cancéreuses sécrètent des facteurs inflammatoires dans le but d'attirer les cellules saines. Cet environnement inflammatoire permet en sus de stimuler les mécanismes de la cancérogenèse, notamment la prolifération cellulaire et l'angiogenèse.

Les cellules du microenvironnement telles que les cellules endothéliales, les macrophages, les plaquettes, les fibroblastes ou encore les cellules de l'immunité ont leur place dans le développement des cellules cancéreuses, leur permettant d'essaimer dans l'organisme et de s'implanter dans de nouveaux organes (23).

Par exemple, les cellules endothéliales rendent possible la vascularisation de la tumeur indispensable à la nutrition des cellules. Les macrophages aident les cellules tumorales à traverser les barrières des vaisseaux. Les fibroblastes soutiennent l'angiogenèse, participent à l'implantation des cellules cancéreuses au niveau des sites métastatiques et modulent les réponses immunitaires.

Les plaquettes et les composants du système de coagulation favorisent la survie des cellules cancéreuses en les rendant furtives vis-à-vis des cellules immunitaires cytotoxiques et les guident jusqu'au site d'extravasation pour passer de la circulation aux organes secondaires [Figure 11].

Tous ces acteurs cellulaires se retrouvent dans les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.

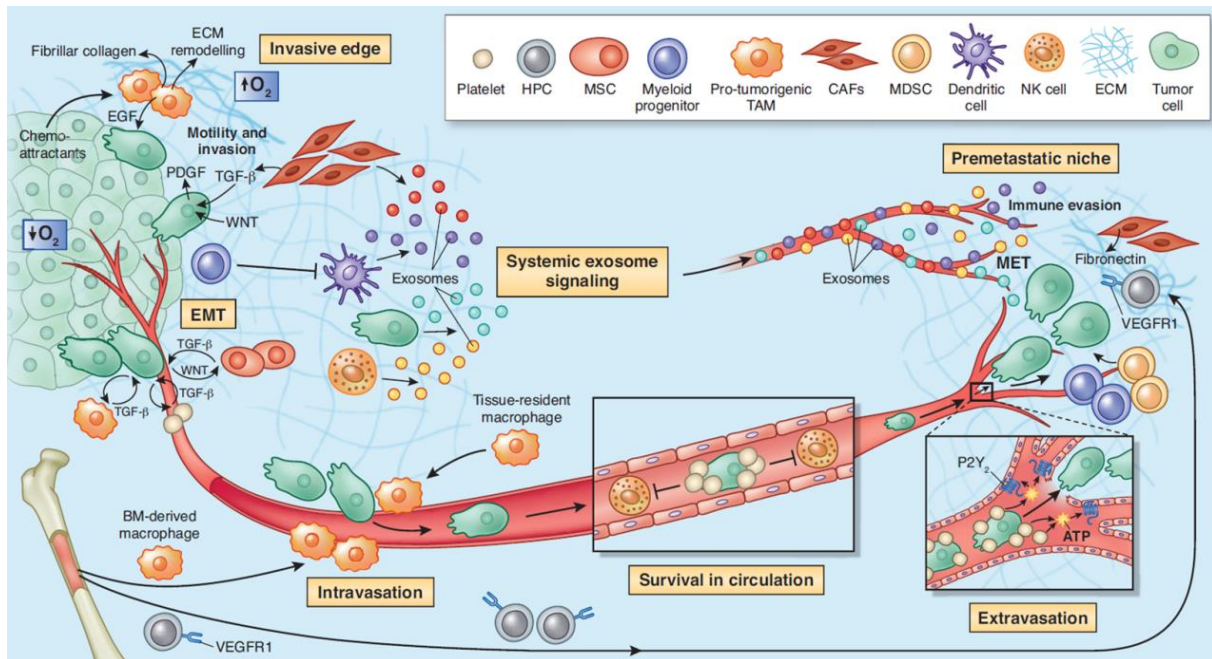


Figure 11 - Le microenvironnement favorise la dissémination métastatique (23).

3.3. La cellule cancéreuse

3.3.1. Morphologiquement

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales de par leur morphologie. Elles présentent une augmentation du rapport nucléocytoplasmique avec de nombreux nucléoles volumineux et une chromatine en mottes irrégulières. La taille de la cellule ainsi que celle de son noyau sont variables au sein d'une même tumeur, cette anomalie tissulaire est appelée « anisocaryose ».

3.3.2. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Des cellules normales deviennent cancéreuses suite à des mutations impliquant les gènes codant pour six propriétés majeures que sont :

- L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance ;
- La perte du contrôle du cycle cellulaire ;
- L'inactivation de la mort cellulaire programmée ;
- L'acquisition d'un pouvoir de réplication illimité ;
- La capacité d'induire la formation de nouveaux vaisseaux ;
- L'activation des capacités d'invasion et de formation de métastases.

- L'autosuffisance en facteurs de croissance

Toute cellule normale nécessite des facteurs de croissance afin de passer d'un état de repos, dit état quiescent, à un état prolifératif.

Les facteurs de croissance correspondent généralement à des protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire activant la prolifération cellulaire. La fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur transmembranaire entraîne son activation permettant de transmettre le signal de prolifération (24). S'ensuit alors le déclenchement d'une cascade de signalisation appelée « voie mitogène ». Les protéines constituant ces voies de signalisation interagissent les unes avec les autres dans une séquence bien ordonnée d'activités kinases ou phosphatases. Le signal de prolifération initialement déclenché se transmet ainsi jusqu'au noyau de la cellule où se met en place l'activation de la transcription de gènes codant pour des protéines prolifératives. Une fois la synthèse des protéines engendrée, la cellule se retrouve prête à se multiplier en réponse au signal initial de prolifération [Figure 12].

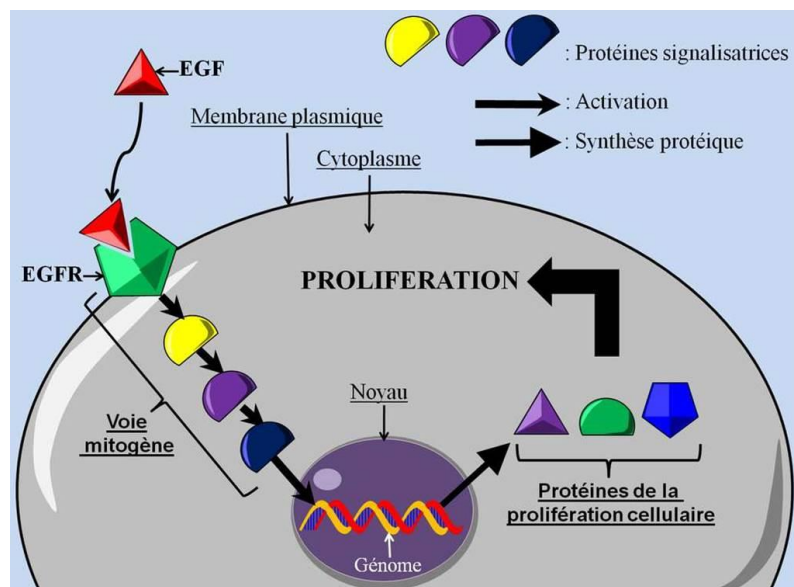


Figure 12 – La signalisation de prolifération cellulaire : l'exemple du facteur de croissance épithélial EGF (25).

L'une des caractéristiques d'une cellule cancéreuse repose sur la génération de ses propres signaux de croissance.

Cette indépendance acquise résulte d'altérations moléculaires provenant de différents niveaux dans la cellule :

- En situation normale, les facteurs de croissance extracellulaires sont fabriqués suite à des signaux paracrines (émis par une cellule voisine) ou par des signaux endocrines (signaux systémiques). Lors de l'oncogenèse, les cellules acquièrent la capacité de synthétiser leurs facteurs de croissance par stimulation autocrine, éliminant ainsi leur dépendance envers les autres cellules du même tissu. A titre d'exemple, cette boucle de rétroaction positive est retrouvée dans les sarcomes qui produisent du TGF α (Tumor Growth Factor α), un facteur de croissance tumorale.

- Les récepteurs membranaires portant des activités de tyrosine kinase dans leurs domaines cytoplasmiques et transmettant les signaux de croissance cellulaire sont surexprimés dans de nombreux cancers. Cette sensibilité excessive induit des messages de survie et de prolifération cellulaires de façon autonome. Le récepteur de l'épiderme EGF-R appelé également HER1 (Human EGF Receptor 1) est régulé positivement dans les tumeurs de l'estomac, du cerveau et du sein.
- Au niveau des molécules effectrices telles que les protéines RAS activées par la voie Ras/Raf/MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases). Cette voie débute dès l'activation de récepteurs à activité tyrosine kinase par des facteurs de croissance et aboutit à l'activation de la transcription de gènes nécessaires à la réplication de l'ADN via de nombreux intermédiaires que sont RAS, RAF, MEK et ERK [Figure 13]. Dans les cellules tumorales, la dérégulation se situe au niveau des voies de transduction, en aval de l'activation du récepteur. Les mutations des protéines RAS sont les plus fréquentes dans les cancers et se rencontrent en particulier dans environ 40% des cancers du côlon (24).

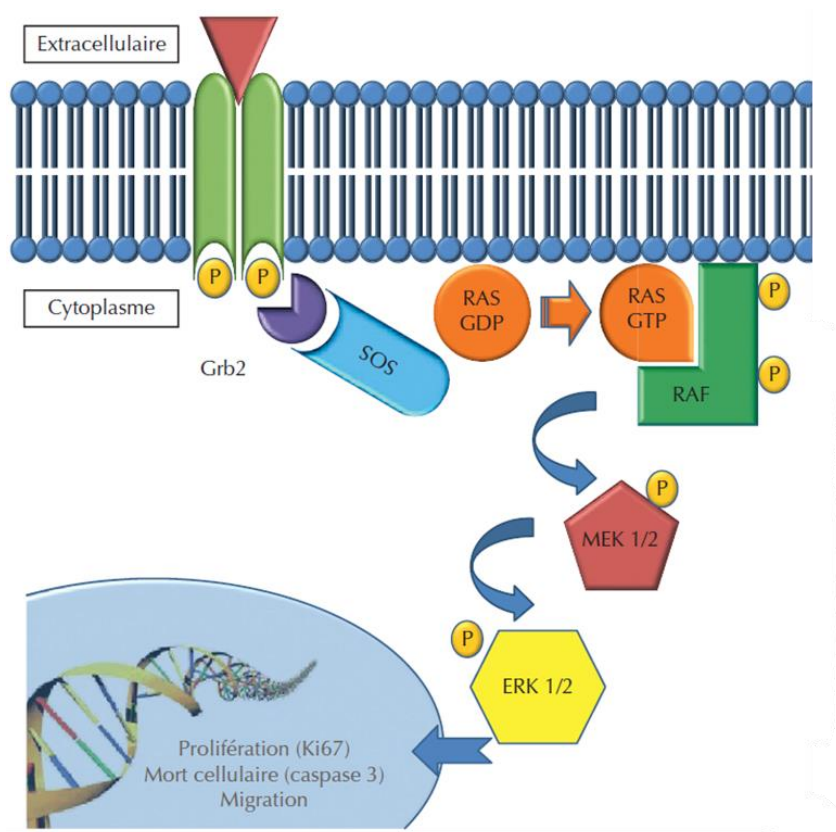


Figure 13 – Voie des MAP kinases (26).

- La perte de contrôle du cycle cellulaire

Dans les cellules d'un organisme normal, des signaux antiprolifératifs maintiennent la quiescence cellulaire et ainsi l'homéostasie tissulaire. En effet, la majorité de ces cellules ne se divisent pas, elles se trouvent en phase de repos G0 et sont dites « quiescentes ».

Le passage des cellules vers une phase de prolifération nécessite le déclenchement du cycle cellulaire. Celui-ci est composé de 4 phases successives conduisant à la division cellulaire dans le but d'aboutir à la formation de deux cellules filles identiques à la cellule mère :

- La phase G1 dans laquelle la cellule, suite à la réception de signaux de prolifération, rentre pour se préparer à la division cellulaire ;
- La phase S au cours de laquelle s'effectue la synthèse de l'ADN qui se duplique en deux copies identiques ;
- La phase G2 pendant laquelle la cellule poursuit sa croissance en fabriquant des protéines et de l'ARN et répare les erreurs éventuellement commises pendant la réplication de l'ADN ;
- La phase M correspond à la mitose au cours de laquelle la cellule initiale donne naissance à deux nouvelles cellules identiques (27).

Le bon déroulement du cycle cellulaire est assuré par des kinases sérine-thréonine dites « kinases dépendantes des cyclines », les CDK (Cyclin Dependent Kinases) dont l'activation implique l'intervention de cyclines s'associant ensemble sous forme de complexe protéique régulateur (28).

Au niveau moléculaire, la grande partie des signaux antiprolifératifs est acheminée vers un des points de contrôle du cycle cellulaire : la protéine du rétinoblastome pRb.

Lors de la phase G1, la pRb est activée si elle ne détecte pas suffisamment de signaux de prolifération ; dans le cas contraire, elle se désactive et permet à la cellule de poursuivre son cycle cellulaire.

La protéine du rétinoblastome pRb et ses parents p130 et p107 se fixent aux protéines E2F leur permettant de bloquer la transcription des cellules quiescentes (28). Cette inhibition s'exerce également sous l'action de désacétylases des histones (HDAC) ayant pour effet de condenser la chromatine dans le but de la rendre inaccessible aux facteurs de transcription, en particulier les protéines E2F et DP.

En l'absence de signaux prolifératifs, la pRb non phosphorylée se lie au domaine trans-activateur des protéines E2F et inhibe la libération du complexe E2F/DP stoppant alors le cycle cellulaire en phase G1.

Lorsque la cellule se trouve en division active, lors des phases S et G2, des complexes cycline/CDK phosphorylent pRb conduisant à un changement de conformation protéique. Le complexe E2F/DP est alors activé libérant le facteur de transcription E2F qui peut ainsi transcrire les gènes responsables de la division cellulaire (29).

L'unité fonctionnelle constituée par l'interaction entre cycline/CDK et pRb/E2F est connue sous le nom de « voie pRb » [Figure 14].

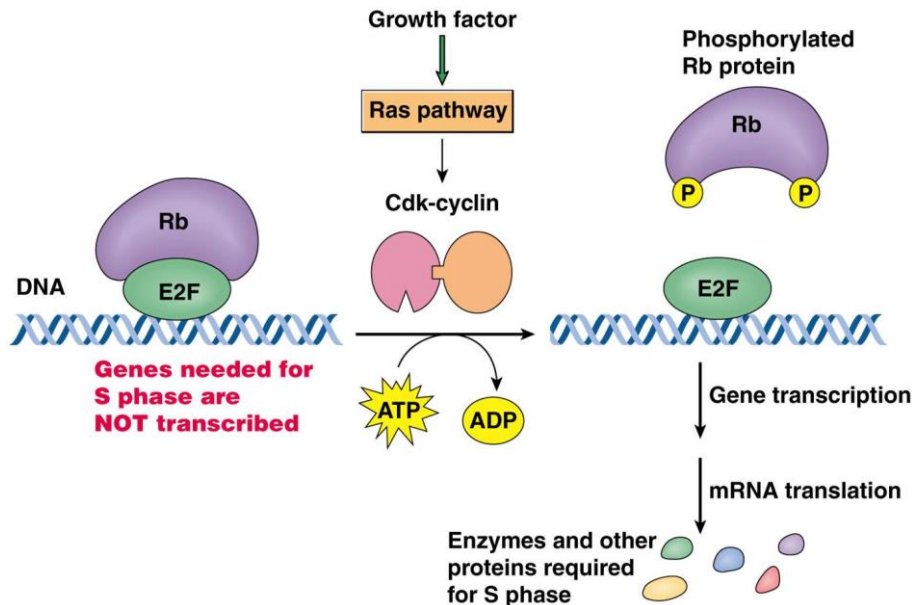


Figure 14 - Les mécanismes de la voie pRb (30).

Les cellules cancéreuses possèdent la capacité d'échapper au contrôle du cycle cellulaire leur permettant de prospérer indéfiniment. Chacun des éléments de la voie pRb peut être dérégulé au cours de la cancérogenèse.

Tout d'abord, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper aux mécanismes régulant la progression dans le cycle par action au niveau des cyclines et de leurs partenaires CDK.

Cette régulation peut se faire suite à une surexpression de cyclines, tout comme la cycline D1 surexprimée dans les lymphomes B notamment les lymphomes du manteau folliculaire (28).

Mais encore, elle peut résulter de mutations ou d'une surexpression de CDK ; c'est le cas par exemple du CDK4 dans les mélanomes ou les glioblastomes.

Aussi, les cellules cancéreuses peuvent échapper aux points de contrôle du cycle cellulaire en vue de proliférer de façon incontrôlée. Ses objectifs sont à la fois de franchir le point de restriction au niveau de la protéine du rétinoblastome mais aussi de sur-activer les signaux de croissance afin d'inactiver cette protéine pRb.

Premièrement, l'inactivation fonctionnelle de pRb peut être due à des défauts d'expression de pRb que ce soit par mutation ponctuelle par délétion ou par inhibition transcriptionnelle. Les conséquences de ces anomalies sont semblables à celles provoquées par des protéines virales telles que la protéine E7 du papillomavirus dans le cancer du col de l'utérus (28).

Deuxièmement, lorsque pRb est structurellement normale, fonctionnelle et correctement exprimée, les altérations peuvent être dues à des anomalies touchant les molécules impliquées dans la régulation et la phosphorylation de la protéine pRb. Que ce soit une mutation sur un oncogène permettant alors de réguler positivement les facteurs de croissance ou bien une mutation sur un gène suppresseur de tumeur dont fait partie le gène codant pRb, il en résulte une prolifération cellulaire de façon autonome et incontrôlée.

- L'échappement à l'apoptose

L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée et est présente sous forme latente dans pratiquement tous les types de cellules du corps. Ce processus comporte deux catégories de composants apoptotiques :

- Les « capteurs » qui surveillent les environnements extracellulaire et intracellulaire afin de détecter les conditions de normalité ou les potentielles anomalies qui détermineront si la cellule doit vivre ou mourir. Ce sera suite à des lésions de l'ADN, des déséquilibres de signalisation dus à un oncogène, une insuffisance en facteurs de survie ou encore à cause d'une hypoxie, que les capteurs activeront la voie de mort cellulaire.
- Les « effecteurs » qui sont régulés par les signaux des capteurs et interviennent comme des acteurs de la mort apoptotique.

Dans la population cellulaire normale, deux différentes voies permettent d'induire l'apoptose : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

La voie extrinsèque est activée par des signaux extracellulaires comme ceux transmis par le FAS-ligand après liaison sur son récepteur FAS. Ces signaux de mort cellulaire activent ensuite la pro-caspase 8 en caspase 8, initiatrice d'apoptose.

La voie intrinsèque, quant à elle, est sous la dépendance de la mitochondrie avec l'intervention de signaux provenant du milieu intracellulaire. Cette voie est principalement régulée par les protéines de la famille Bcl-2 dont les protéines Bak et Bax, situées sur la membrane externe de l'organite, qui sont pro-apoptotiques.

Les signaux produits induisent une rupture de la liaison entre les facteurs de survie et ces protéines entraînant une dislocation de la membrane externe de la mitochondrie puis sa rupture avec libération de signaux pro-apoptotiques dont le cytochrome C. Ce puissant catalyseur de l'apoptose active à son tour une autre cascade de caspases protéolytiques pour aboutir à la formation de la caspase 9.

En général, la protéine suppressive de tumeur p53, suite à la détection de dommages à l'ADN, régule positivement l'expression de Bax qui stimule la mitochondrie à libérer le cytochrome C dans le cytosol dans le but de stopper le cycle cellulaire par apoptose (31).

Qu'elle que soit la voie empruntée, les effecteurs ultimes de l'apoptose sont ainsi activés : la caspase 8 pour la voie extrinsèque et la caspase 9 pour la voie intrinsèque. Cette activation parvient à induire la cascade de protéolyse par toutes les caspases exécutant le programme de mort cellulaire [Figure 15].

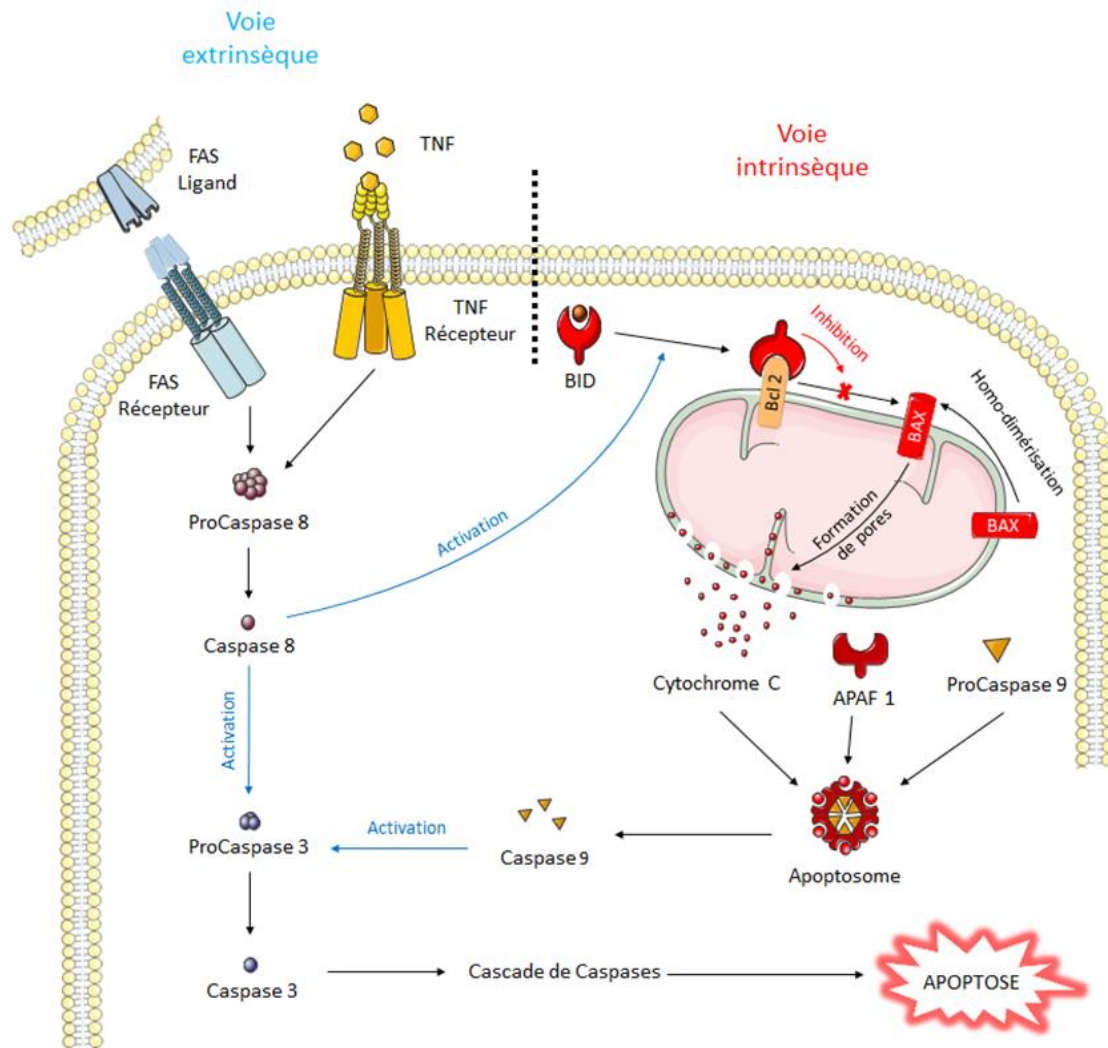


Figure 15 – Les deux grandes voies apoptotiques (32).

La régulation de l'apoptose tient de l'équilibre entre des facteurs moléculaires favorisant la survie cellulaire et des facteurs provoquant la mort cellulaire. Par exemple, la famille de protéines Bcl-2 est constituée de protéines pro-apoptotiques comme Bax, Bak, Bid et Bim alors que d'autres protéines sont anti-apoptotiques telles que Bcl-2, Bcl-XL et Bcl-W.

Lorsque les facteurs de mort sont plus représentatifs que les facteurs de survie alors la cellule déclenche sa propre mort par apoptose [Figure 15].

Face à cette mort programmée, les cellules cancéreuses mettent en place diverses stratégies pour résister à l'apoptose. Cette résistance peut s'effectuer par la diminution de l'action des facteurs de mort ou l'augmentation des facteurs de survie voire les deux actions simultanément.

Généralement, il s'agit de la mutation du gène suppresseur de tumeur p53. Celle-ci aboutit à l'inactivation fonctionnelle de la protéine p53 et concerne plus de 50% des cancers humains en entraînant la suppression du capteur de l'ADN endommagé (19). De plus, les signaux de mort cellulaire tels que l'hypoxie ou encore l'expression d'un oncogène nécessitent également l'intervention de la p53 pour lancer la machinerie apoptotique.

- L'acquisition du caractère immortel

Toute cellule saine possède un nombre de cycles de réplication limité. Après l'accumulation de divisions cellulaires, elle perd sa capacité à se répliquer et entre dans un processus appelé la « sénescence » (33). Ce mécanisme intrinsèque et autonome permettant de limiter la multiplication cellulaire est dû au raccourcissement des télomères.

Les télomères sont composés de plusieurs milliers de répétitions de courtes séquences de 6 paires de bases (TTAGGG)_n non codantes, situées à l'extrémité de tous les chromosomes. Au fur et à mesure des divisions cellulaires, les télomères raccourcissent ; ainsi, sont comptées des pertes de 50 à 100 paires de bases d'ADN télomérique au cours de chaque cycle cellulaire. Lorsque les télomères deviennent trop courts, la cellule entre en sénescence répliquative. Elle peut continuer à se diviser néanmoins l'on assiste alors à une détérioration des télomères jusqu'à une phase critique appelée « crise télomérique » conduisant à l'apoptose (33).

Concernant les cellules tumorales, les précédentes capacités acquises suffiraient à générer de vastes populations cellulaires cancéreuses. Néanmoins, ce processus de sénescence ne garantit plus, à lui seul, une prolifération tumorale. Les cellules pré-malignes ne peuvent devenir malignes que par l'acquisition d'un potentiel de réplication illimité, les menant alors vers l'immortalité cellulaire. Pour ce faire, elles régulent positivement la télomérase, une enzyme dont le rôle est d'ajouter des répétitions d'hexanucléotides TTAGGG aux extrémités de l'ADN télomérique. Ainsi, les divisions cellulaires peuvent se réaliser indéfiniment [Figure 16].

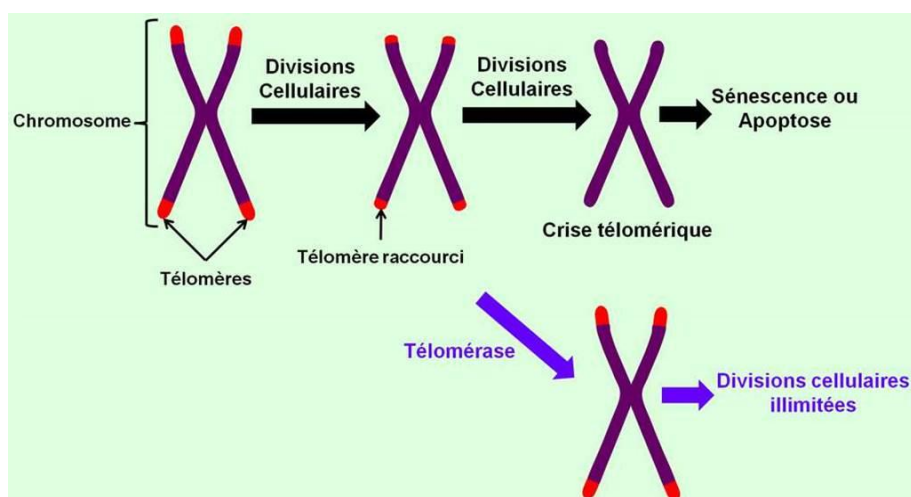


Figure 16 - Rôle de la télomérase sur les divisions cellulaires (34).

Cette télomérase permet de maintenir l'état des télomères dans 85 à 90% des cellules malignes. Dans les autres cas, ces cellules utilisent une machinerie cellulaire dite « ALT » (Alternative Lengthening of Telomeres) permettant de maintenir les longueurs des télomères au-dessus du seuil critique, sans que ne soit exprimée la télomérase. Ce système fonctionne par le biais d'échanges inter-chromosomiques de séquences basés sur la recombinaison.

L'acquisition de l'immortalité s'effectue donc par l'échappement à la sénescence et aboutit à une multiplication illimitée des cellules cancéreuses.

- L'angiogenèse

L'angiogenèse définit la production de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables à n'importe quel tissu en cours de développement.

Une cellule nécessite en permanence d'être alimentée en oxygène et en nutriments essentiels à son fonctionnement et à la survie cellulaire (35). Ces apports sont véhiculés par la circulation sanguine qui, de plus, est nécessaire pour emporter les déchets toxiques produits par les cellules afin de les éliminer dans les urines.

Lorsqu'un tissu se trouve en pleine croissance, que ce soit au cours d'un développement tissulaire ou encore lors de la cicatrisation par exemple, de nouvelles cellules sont générées. Au fur et à mesure de l'épaississement du tissu, les cellules néoformées s'éloignent progressivement des vaisseaux sanguins constituant ainsi une zone tissulaire faiblement alimentée par la circulation sanguine (35). Ces tissus reçoivent trop peu d'oxygène et de nutriments et envoient alors des signaux angiogéniques comme la production du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Le VEGF est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire capable d'entraîner la formation de néo-vaisseaux à partir de ceux à proximité. Des cellules endothéliales présentes dans l'environnement contigu sont libérées de la membrane basale pour migrer et proliférer afin de créer un nouveau vaisseau sanguin [Figure 17]. Ce processus physiologique est appelé « angiogenèse » et permet à la zone sous-alimentée d'être à nouveau desservie par la circulation sanguine.

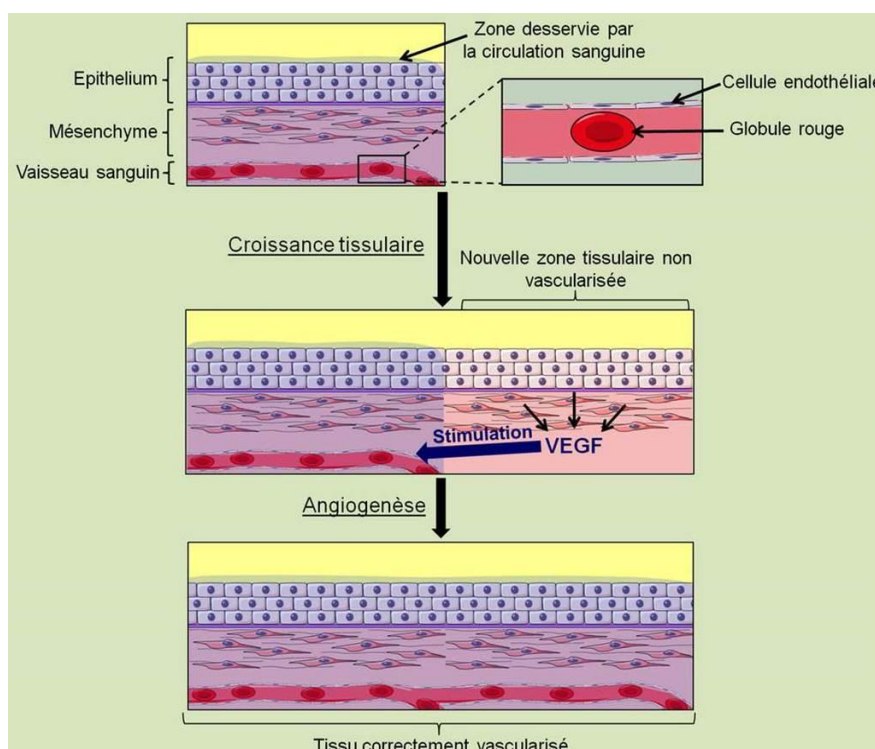


Figure 17 - Angiogenèse physiologique (22).

L'angiogenèse tumorale suit le même mécanisme que le processus physiologique. La prolifération de cellules tumorales aboutit à un éloignement de la circulation sanguine obligeant la tumeur à arrêter sa croissance par défaut d'acheminement de nutriments et d'oxygène.

En réponse à l'hypoxie des cellules situées au centre de l'amas tumoral, la production de VEGF est induite (36) avec prolifération des cellules endothéliales dans le but de mettre en place la vascularisation de la tumeur [Figure 18].

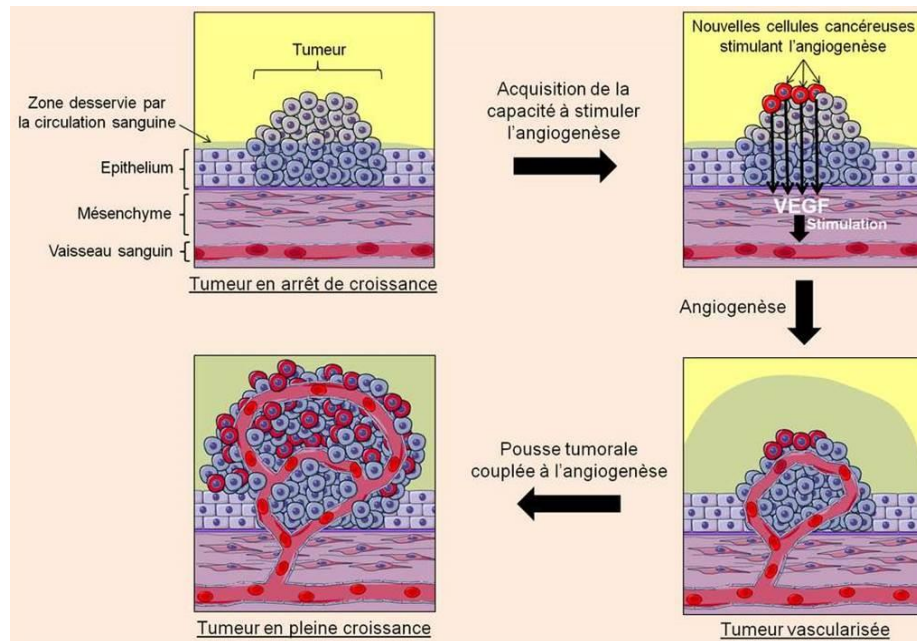


Figure 18 - Angiogenèse tumorale (22).

Dans cette situation d'activation tumorale, la cellule endothéliale passe de son état de dormance à un état actif angiogénique. Cette transition appelée « switch angiogénique » permet une modification de l'équilibre entre les inducteurs de l'angiogenèse et les inhibiteurs compensateurs (35) ; par exemple, une expression accrue du VEGF via l'activation de l'oncogène *ras* dans certains types de cellules ou encore la perte de fonction de la protéine p53 provoquant une régulation négative de la thrombospondine-1, un des inhibiteurs angiogéniques (37).

Contrairement à l'angiogenèse physiologique, l'angiogenèse tumorale est stimulée de façon permanente et sans régulation. Le réseau vasculaire tumoral formé se retrouve désorganisé et instable avec de nombreuses ramifications donnant naissance à un flux sanguin irrégulier.

De plus, le VEGF activé en situation tumorale est capable d'inhiber les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, de mobiliser les macrophages et les précurseurs des cellules endothéliales, favorisant ainsi l'angiogenèse tumorale et le développement d'un microenvironnement favorable à la croissance de cellules cancéreuses (35).

- La capacité d'invasion et de métastases

Sachant qu'une tumeur devient maligne à partir du moment où elle acquiert ce pouvoir invasif, on considère alors que l'invasion représente la caractéristique déterminante de la malignité des tumeurs.

Dans les cellules normales, des protéines sont impliquées dans l'attachement des cellules à leur environnement. On retrouve, d'une part, des molécules d'adhésion intracellulaire, notamment la famille des cadhérines dépendantes du calcium qui sont médiatrices des interactions cellule à cellule. On peut citer par exemple l'E-cadhérine, une protéine dite suppresseur de tumeur empêchant les cellules tumorales de devenir invasives. D'autre part, les intégrines qui relient les cellules aux substrats de la matrice extracellulaire.

Toutes ces interactions jouent un rôle important dans l'adhésion cellulaire en assurant la liaison intercellulaire au sein des tissus.

La transition épithéliomésenchymateuse (EMT) est un processus dynamique au cours duquel une cellule épithéliale diminue l'expression de protéines spécifiquement épithéliales pour exprimer des protéines spécifiquement mésenchymateuses comme la N-cadhérine. Par ce mécanisme, l'EMT permet à la cellule épithéliale d'acquérir transitoirement les caractéristiques d'une cellule mésenchymateuse (38) et de devenir mobiles pour ainsi migrer vers un site distant. Une fois la migration effectuée, une transition mésenchymoépithéliale (MET) les transforme à nouveau en cellules épithéliales afin de récupérer leur rôle d'origine [Figure 19]. En situation normale, ce phénomène est observé, par exemple, lors de la cicatrisation d'une blessure dans le but de contribuer à la réparation du tissu lésé.

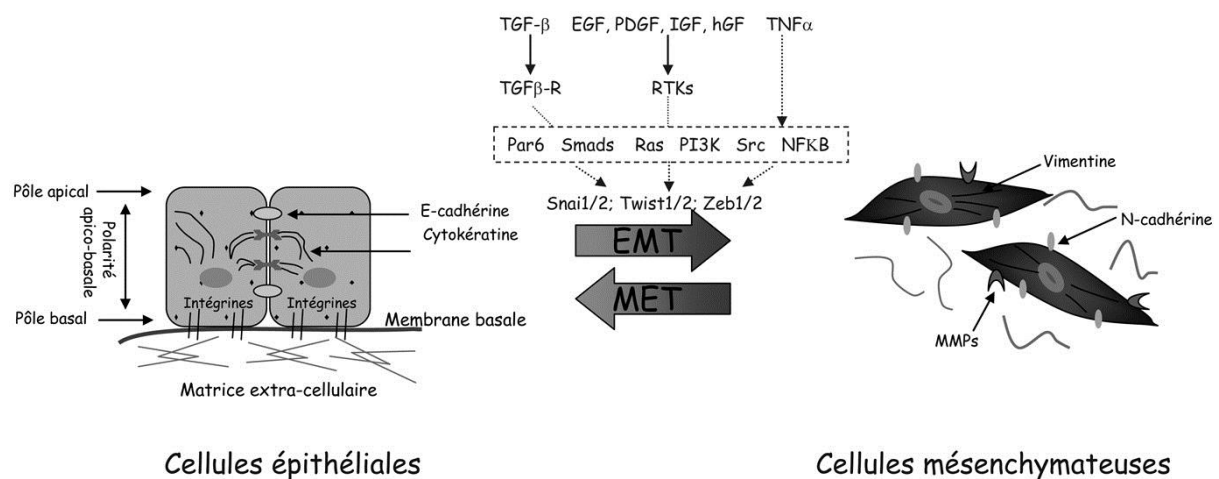


Figure 19 - Les transitions EMT et MET (39).

Afin d'acquérir la capacité d'invasion tissulaire, les cellules tumorales utilisent ce processus naturel de dédifférenciation cellulaire et le réactivent de façon aberrante jusqu'à se retrouver dans le mésenchyme.

Pour ce faire, des voies de signalisation impliquant des cytokines telles que le TGF β (Transforming Growth Factor β), le FGF (Fibroblast Growth Factor) et le HGF (Hepatocyte Growth Factor) sont activées. Le TGF β possède le rôle le plus important au cours de la transition EMT ; il permet de contrôler la polarité cellulaire, de réorganiser le cytosquelette d'actine et de former des jonctions serrées (40). Cette cytokine est produite par les macrophages et les fibroblastes activés par les cellules tumorales du même environnement.

De plus, des altérations au niveau des jonctions intercellulaires sont observées suite à des modifications de certaines classes de protéines impliquées dans l'attachement des cellules entre elles. En effet, la perte d'expression de l'E-cadhérine est généralement constatée dans les stades invasifs et métastatiques de la majorité des cancers.

Parallèlement, la sécrétion de métalloprotéases par les macrophages associés à la tumeur rend possible la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire mais aussi celles de la membrane basale. La rupture de la membrane basale permet ainsi le passage des cellules cancéreuses et leur migration vers le mésenchyme [Figure 20].

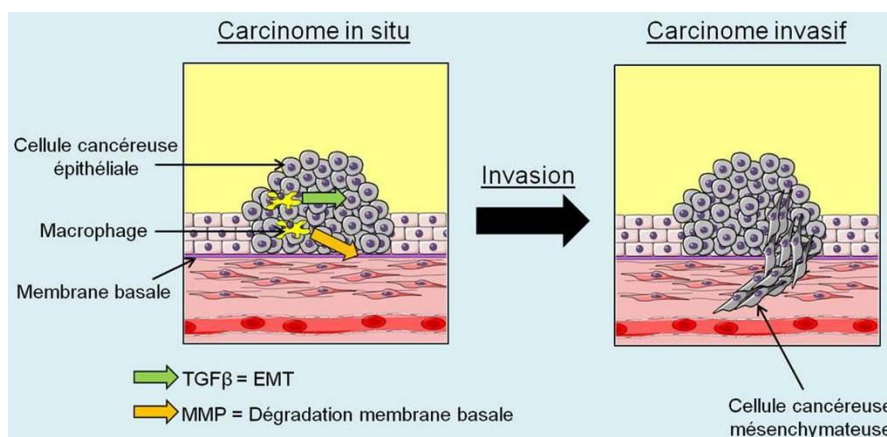


Figure 20 - Le carcinome invasif (41).

Au stade invasif, le carcinome est maintenant capable de migrer vers les vaisseaux sanguins afin d'atteindre de nouveaux tissus lors du stade métastatique.

Le processus métastatique est défini comme « une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées » (42).

La cascade métastatique comprend trois étapes successives que sont l'intravasation, l'extravasation et la colonisation.

L'entrée des cellules cancéreuses dans la lumière du vaisseau sanguin est appelée « **intravasation** ». Elle peut s'effectuer via la dégradation de la paroi du vaisseau sanguin à proximité de la tumeur ou en empruntant le réseau vasculaire tumoral anarchique créé lors de l'angiogenèse.

Lors de leur circulation dans le milieu sanguin, les cellules cancéreuses sont soumises à de fortes pressions hydrodynamiques pouvant leur être mortelles. Afin de survivre, ces dernières peuvent recruter des plaquettes qui, une fois agrégées autour d'elles, protègent des agressions physiques (43). Par ailleurs, ces plaquettes leur permettent de se préparer à l'adhésion aux parois des vaisseaux et également d'échapper aux cellules immunitaires telles que les lymphocytes NK.

Une fois arrivées au niveau des capillaires sanguins perfusant un organe en particulier, les cellules cancéreuses se retrouvent bloquées du fait de leur diamètre trop important par rapport au diamètre des capillaires. Elles vont alors proliférer au sein du capillaire entraînant sa rupture et, par conséquent, aboutissant à la sortie de la circulation sanguine vers le tissu constituant l'organe touché. Cette migration de cellules cancéreuses à travers l'endothélium est appelée « **extravasation** ».

La **colonisation** correspond à la transformation d'une petite tumeur invisible, constituée de plusieurs cellules cancéreuses métastatiques, dite « micrométastase » en métastase.

Le nouvel environnement tissulaire n'étant pas favorable à la pousse tumorale, cette évolution nécessite plusieurs mois voire plusieurs années en raison de l'adaptation nécessaire à cet environnement [Figure 21]. Toutefois, certains organes sont plus favorables au développement de métastases dans la mesure où ils fournissent, dès le départ, un environnement plus avantageux à la croissance tumorale. C'est le cas des cancers du sein pour lesquels les sites de métastases préférentiels sont au niveau des os et des poumons ; ou encore des cancers du côlon qui se métastasent au niveau du foie pour la plupart d'entre eux.

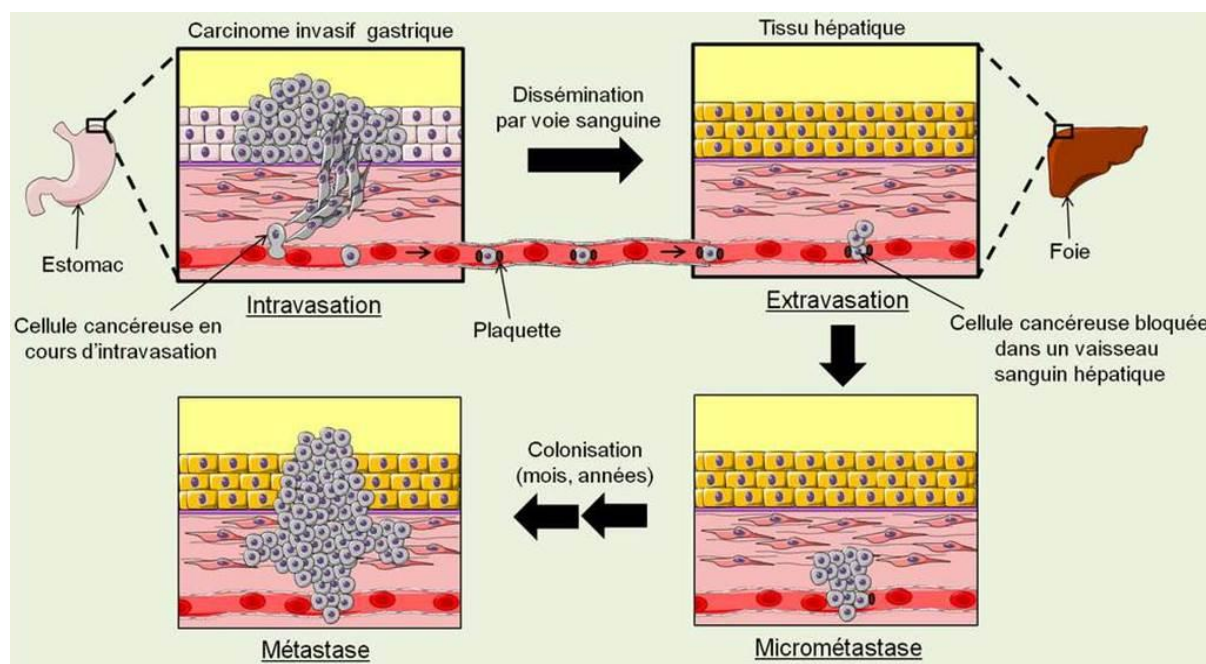


Figure 21 - Le processus métastatique. Exemple de cellules cancéreuses de l'estomac qui forment une métastase au niveau du foie (44).

Il est à noter que le cancer métastatique est le plus agressif et menaçant pour la vie du patient étant donné que les métastases sont à l'origine de 90% des décès par cancer chez l'Homme.

4. Classification

4.1. Classification en fonction du stade : la classification TNM

La classification TNM permet de traduire une situation oncologique par la détermination d'un stade. C'est au chirurgien cancérologue français, Pierre Denoix, que l'on doit la création de cette classification ensuite reprise par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Ce système TNM représente un langage universel permettant de classer les données oncologiques ainsi que le pronostic du patient pour obtenir la meilleure prise en charge possible. Il repose sur l'évaluation de trois paramètres que sont :

- T pour « Tumor » caractérisant la tumeur primitive ;
- N pour « Nodes » se référant à l'atteinte des ganglions lymphatiques voisins ;
- M pour « Metastasis » symbolisant la présence d'éventuelles métastases (45).

La caractérisation de la tumeur initiale dépend du volume tumoral et de l'ampleur de l'invasion à travers les organes voisins. Cette extension locale de la tumeur est cotée de T0 quand la lésion primitive n'est pas localisée jusqu'à T4 lorsque les tumeurs sont plus étendues [Tableau 1].

Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale sans invasion de lamina propria
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
	T1a : tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae
	T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscularis propria
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéral
T4	Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral) ou les structures adjacentes
	T4a : tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)
	T4b : tumeur envahissant les structures adjacentes

Tableau 1 – Cotations du paramètre T concernant la tumeur primitive (46).

L'implication des ganglions lymphatiques montre que la tumeur initiale s'est propagée via le système lymphatique et, par voie de conséquence, des cellules cancéreuses se retrouvent dans ces ganglions lymphatiques drainant l'organe touché. La cotation s'étend de N0 à N3 dépendant du nombre d'adénopathies, de leurs dimensions et éventuellement de leur fixation aux tissus voisins [Tableau 2].

Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Envahissement de 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N3a : envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux
	N3b : envahissement de 16 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Tableau 2 – Cotations du paramètre N concernant les adénopathies régionales (46).

La présence (cotée M1) ou l'absence (cotée M0) de métastases à distance est le dernier paramètre à prendre en compte [Tableau 3]. L'apparition de métastases manifeste l'envahissement de la tumeur d'origine aux organes distants.

Métastases à distance	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau 3 – Cotations du paramètre M concernant les métastases à distance (46).

Pour chaque site tumoral, la classification se doit de suivre deux systèmes :

- Une classification clinique, notée cTNM, résultant de l'évaluation clinique avant traitement ;
- Une classification histo-pathologique, dite pTNM, découlant de l'analyse anatomopathologique après résection chirurgicale et permettant d'informer sur la nécessité d'un traitement adjuvant (45).

Les différentes combinaisons formées par les déterminations de T, N et M sont ensuite regroupées en 4 stades allant du stade I au stade IV et représentant le degré de dissémination du cancer [Tableau 4].

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I – Tumeur unique et de petite taille			
Stade I A	T1	N0	M0
Stade I B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stade II – Tumeur locale de volume plus important			
Stade II A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stade II B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0

Stade III – Envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des tissus avoisinants			
Stade III A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stade III B	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stade III C	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stade IV – Extension plus large et/ou dissémination dans l'organisme sous forme de métastases			
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 4 – Stades de la classification TNM (46).

D'autres systèmes de stadification existent, notamment pour les hémopathies malignes. C'est le cas du système de stadification d'Ann Arbor pour le Lymphome Non Hodgkinien, de la stadification de Cotswolds pour le lymphome hodgkinien, de la classification de Durie et Salmon et du système international de stadification (International Staging System) pour le myélome multiple et enfin de la classification de Rai et de celle de Binet pour la Leucémie Lymphoïde Chronique.

4.2. Classification en fonction de l'histologie

Une tumeur peut également être classifiée en fonction de la nature du tissu dans lequel elle se développe.

On retrouve, tout d'abord, les carcinomes caractérisés par le développement de cellules cancéreuses à partir d'un épithélium. Toutefois, on parlera plutôt d'adénocarcinomes lors de l'atteinte de l'épithélium d'une glande telle que le sein ou la prostate.

Ensuite, les sarcomes qui, quant à eux, se développent dans un tissu de support comme les os (ostéosarcomes), les tissus graisseux (liposarcomes) ou les muscles striés (rhabdomyosarcomes).

Enfin, les cancers hématopoïétiques appelés également hémopathies malignes qui affectent les lignées sanguines ou les organes lymphoïdes dans lesquels les cellules sanguines acquièrent leur fonction.

5. Thérapeutiques du cancer

Les anticancéreux se répartissent en deux types de traitement dépendant de leur action, les traitements locaux et les traitements systémiques, et peuvent être utilisés seuls ou en association.

Les traitements locaux du cancer regroupent la chirurgie et la radiothérapie. Leur action dirigée contre les cellules cancéreuses de l'organe atteint reste locale.

Les traitements médicamenteux agissant par voie générale constituent les traitements systémiques réunissant la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

Aujourd'hui, la majorité des thérapeutiques est constituée par les traitements locaux et la chimiothérapie. En effet, en cancérologie, on compte près de 370 000 chirurgies effectuées, 190 000 radiothérapies et environ 270 000 patients traités par chimiothérapie chaque année (47).

5.1. Chirurgie

La chirurgie est le principal traitement local des cancers. Elle consiste à enlever la tumeur ainsi que les ganglions correspondants et éventuellement les métastases. On parle d'ablation ou d'exérèse de la tumeur (48).

Utilisée en traitement unique dans les formes précoces et localisées de cancer, elle peut également être associée à la radiothérapie et la chimiothérapie.

Ces traitements sont dits « néo-adjuvants » lorsqu'ils sont réalisés avant la chirurgie et ont pour but de faire régresser la taille de la tumeur afin de faciliter l'ablation chirurgicale. Utilisés après le geste opératoire, ils sont dits « adjuvants » et permettent d'éliminer les cellules cancéreuses encore présentes de façon à limiter les potentielles récurrences.

La chirurgie est employée pour différentes finalités distinguées ci-dessous :

Types de chirurgie	Buts
Chirurgie diagnostique	Obtenir des éléments d'aide au diagnostic par la réalisation d'une biopsie pour analyse dite « anatomopathologique »
Chirurgie à visée curative	Enlever la tumeur ainsi que, en fonction du cas, les ganglions lymphatiques avoisinants, en respectant une marge périphérique de sécurité
Chirurgie d'exérèse ganglionnaire	Retirer les ganglions lymphatiques pour analyse anatomopathologique Appelée aussi « curage ganglionnaire »
Technique du « ganglion sentinelle »	Enlever le (ou les) premier(s) ganglion(s) drainant l'organe touché par le cancer au même moment que l'ablation de la tumeur
Chirurgie de réduction tumorale	Optimiser l'action des traitements anticancéreux de par la réduction du volume de la masse tumorale
Chirurgie des métastases	Pratiquer l'ablation d'une métastase due au développement de la tumeur
Chirurgie prophylactique	Intervenir chirurgicalement avant qu'un cancer ne se développe
Chirurgie réparatrice et reconstructrice	Atténuer les effets secondaires à long terme en rétablissant l'aspect physique ou la fonction d'un organe ou encore une fonction physiologique
Chirurgie palliative	Conservé une fonction vitale affectée par le cancer dans le but de maintenir un confort de vie satisfaisant pour le patient

Tableau 5 – Types de chirurgie et leurs objectifs (49).

5.2. Radiothérapie

La radiothérapie est le traitement locorégional des cancers. Son indication est fonction des caractéristiques de la tumeur, localisation et stade d'évolution, et de l'état général du patient. Il existe la radiothérapie curative dont le but vise à détruire l'ensemble des cellules cancéreuses et la radiothérapie palliative, dite aussi symptomatique, qui freine l'évolution du cancer en traitant certains symptômes.

Avec les 196 000 patients traités en 2017 pour un peu plus de 4,1 millions de séances, la radiothérapie correspond au traitement anticancéreux le plus fréquent (50).

Environ 50% des patients atteints de cancer sont traités par radiothérapie, notamment par radiothérapie externe. Elle consiste à délivrer des rayonnements ionisants, appelés aussi « rayons » ou « radiations », afin de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant au mieux possible les tissus sains avoisinants (51).

Quant à la radiothérapie interne, la première technique de radiothérapie découverte, elle repose sur l'introduction d'une substance radioactive administrée par voie orale ou intraveineuse dans le but de se retrouver directement au contact de la tumeur par fixation préférentielle sur les cellules cancéreuses.

5.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie, un des traitements systémiques, agit par voie générale soit en détruisant directement les cellules cancéreuses soit en les empêchant de se multiplier et ceci quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps (52). Généralement, la chimiothérapie est proposée dans trois situations :

- Avant une intervention chirurgicale afin que la chimiothérapie néo-adjuvante puisse diminuer le volume de la tumeur et ainsi faciliter l'opération ;
- Après une chirurgie complète de la tumeur dans le but de limiter les récurrences par chimiothérapie adjuvante ;
- Pour traiter des métastases grâce à la chimiothérapie dite métastatique.

La chimiothérapie peut être mise en place de manière exclusive ou alors associée à la radiothérapie ; dans ce cas, on parlera de « radio-chimiothérapie ».

On distingue la chimiothérapie à visée curative de la chimiothérapie à visée palliative.

La chimiothérapie curative permet, à elle seule, d'amener à la guérison du patient et constitue le principal traitement alors que la chimiothérapie palliative contrôle la maladie dans le but de prolonger la vie du patient et d'améliorer son confort. Ces chimiothérapies sont notamment utilisées pour des cancers avancés ou en rechute.

5.4. Immunothérapie et thérapies ciblées

L'immunothérapie et les thérapies ciblées sont regroupées sous le terme de « médecine de précision ». Elles permettent de développer des traitements spécifiques contre des tumeurs présentant des anomalies moléculaires susceptibles d'être la cible thérapeutique.

La chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie ne peuvent pas être remplacées par la médecine de précision. Néanmoins, elle permet de compléter l'arsenal thérapeutique disponible et offre ainsi de nouvelles indications de traitement pour les patients présentant des formes avancées de cancer voire ayant rechutés à la suite d'un précédent traitement.

A ce jour, sont disponibles 51 traitements dans 19 types de cancer parmi lesquels on retrouve huit des dix cancers les plus fréquemment rencontrés que sont le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du poumon, le mélanome de la peau et les cancers du pancréas, du foie, du rein et des voies aérodigestives (53).

L'immunothérapie a pour but la stimulation des cellules immunitaires afin d'obtenir soit une réponse immunitaire plus efficace soit des cellules tumorales plus reconnaissables par les cellules de l'immunité (54). Cette approche repose sur les anticorps monoclonaux et les anticorps bispécifiques mais d'autres innovations sont en cours de développement tels que le transfert adoptif de cellules ou bien la vaccination à visée thérapeutique (55).

Les thérapies ciblées interfèrent avec des mécanismes biologiques ou des anomalies moléculaires à l'origine du développement ou de la dissémination de cellules tumorales afin de bloquer la croissance ou l'invasion de la tumeur (56). Elles se distinguent de la chimiothérapie classique par un effet ciblant uniquement les cellules tumorales avec alors l'espoir d'une meilleure efficacité tout en ayant une toxicité plus limitée.

5.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans certains types de cancers dont la croissance est sous l'influence hormonale ; c'est le cas des cancers du sein ou de la prostate qui sont dits « hormono-dépendants » ou « hormono-sensibles ».

Son but est de supprimer les effets hormonaux et d'empêcher la division cellulaire et ainsi le développement des tumeurs hormono-dépendantes (57).

II. Traitements anticancéreux chimiothérapie, immunothérapie et thérapies ciblées

Dans cette sous-partie, vont être développés les traitements médicamenteux du cancer, excepté l'hormonothérapie qui ne sera pas incluse, par choix personnel, dans la partie des effets indésirables cutanéomuqueux.

Les molécules disponibles en fonction de chaque classe thérapeutique, regroupées ci-dessous sous forme de schémas et dont les indications et posologies seront détaillées dans des tableaux présentés en Annexes, ont chacune été étudiées et classées suite aux informations données sur Thériaque (58).

1. La chimiothérapie

En France, lors de l'année 2017, on estime à 324 465 le nombre de patients traités par chimiothérapie avec près de 3 000 000 de séances de chimiothérapie dont 91% réalisées en hospitalisation de jour dans des établissements de santé (59).

On remarque que cinq types de cancers cumulent à eux seuls 85% des séjours et séances de chimiothérapie ; il s'agit des cancers digestifs (24%), des cancers du sein (21%), des cancers hématologiques (19%), des cancers de l'appareil respiratoire (14%) et des cancers gynécologiques (7%).

La chimiothérapie anticancéreuse est composée de médicaments cytotoxiques induisant la mort cellulaire et de médicaments cytostatiques provoquant l'arrêt de la prolifération cellulaire. La plupart de ces agents affectent la synthèse ou la fonction de l'ADN mais chaque classe thérapeutique diffère dans la façon d'intervenir au cours du cycle de réplication cellulaire.

1.1. Les alkylants

Les agents alkylants représentent des composés électrophiles pouvant réagir avec des entités nucléophiles de l'ADN pour y transférer des groupements alkyles de manière covalente.

La fixation sur l'ADN peut se faire soit sur un nucléotide par les alkylants monofonctionnels comme le cyclophosphamide soit par formation de ponts intra- ou inter-caténaires par les alkylants bi-fonctionnels tels que les sels de platine.

Cette alkylation aboutit au blocage de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN et, par conséquence, entraîne un effet pro-apoptotique sur les cellules tumorales (60).

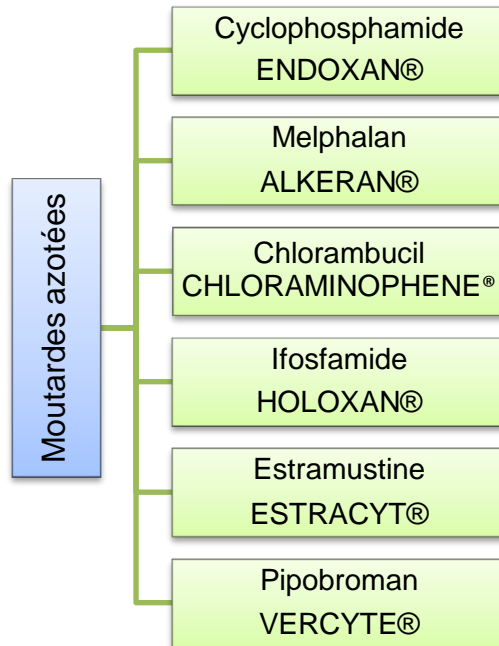


Figure 22 - DCI et noms de spécialités des moutardes azotées.

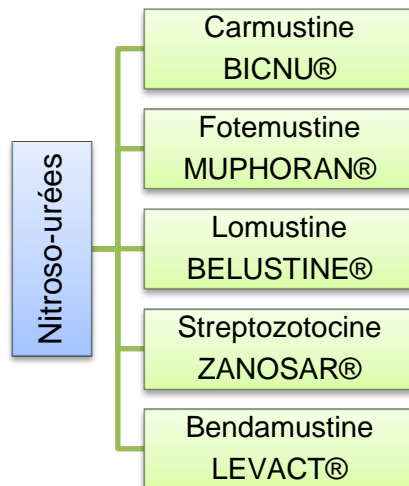


Figure 23 - DCI et noms de spécialités des nitroso-urées.

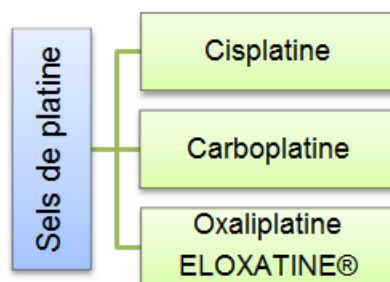


Figure 24 - DCI et noms de spécialités des sels de platine.

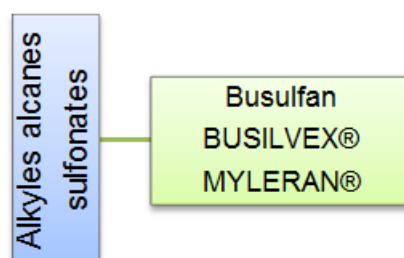


Figure 25 - DCI et noms de spécialités des alkyles alcanes sulfonates.

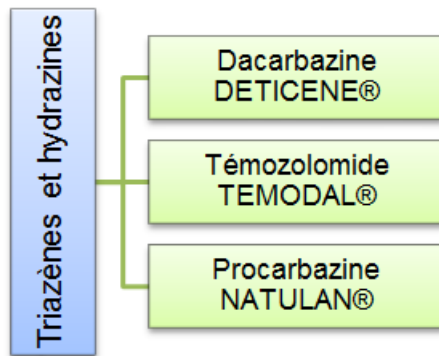


Figure 26 - DCI et noms de spécialités des triazènes et hydrazines.

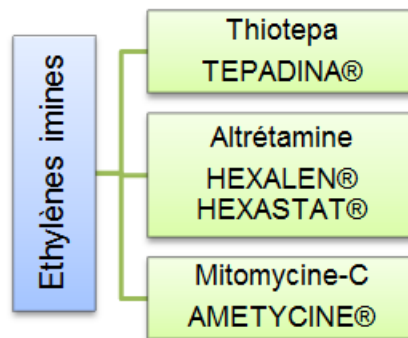


Figure 27 - DCI et noms de spécialités des éthylènes imines.

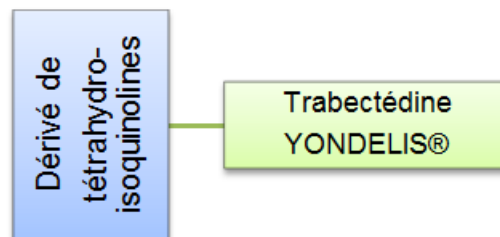


Figure 28 - DCI et noms de spécialités des dérivés de tétrahydro-isoquinolines.

1.2. Les anti-métabolites

Parmi les anti-métabolites, on distingue des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques, d'une part, intervenant comme des leurres de par leur analogie de structure avec les bases azotées (61).

D'autre part, des coenzymes foliques inhibent la synthèse de l'acide folique intervenant lors des biosynthèses purique et pyrimidique.

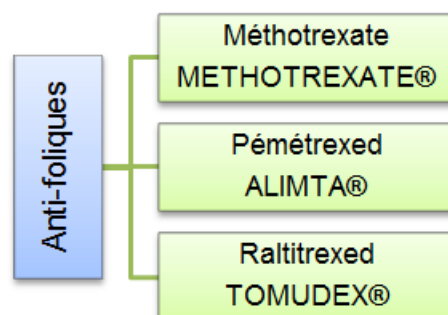


Figure 29 - DCI et noms de spécialités des anti-foliques.

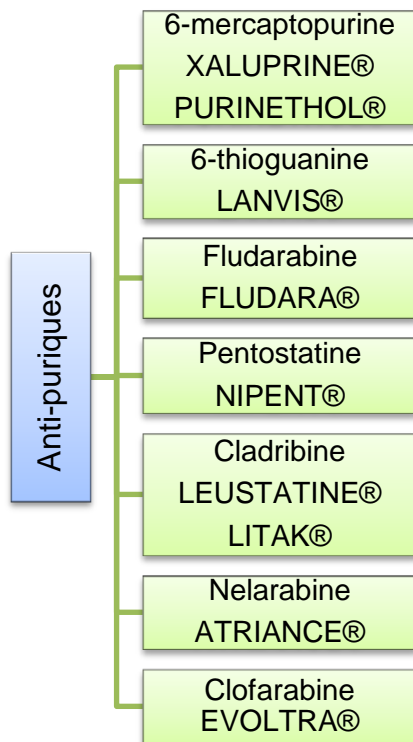


Figure 30 - DCI et noms de spécialités des anti-puriques.

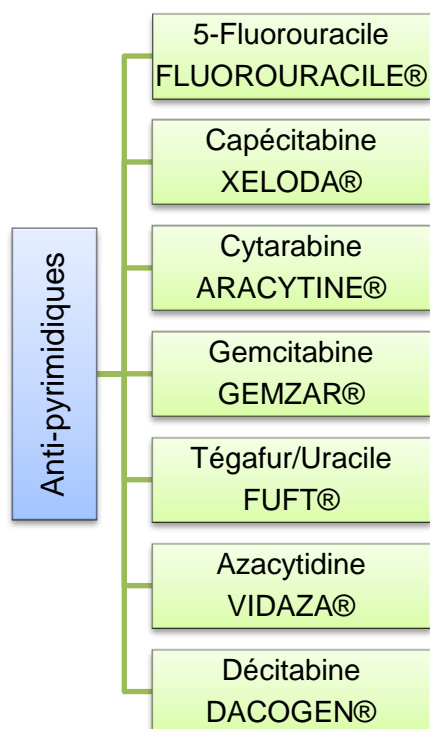


Figure 31 - DCI et noms de spécialités des anti-pyrimidiques.

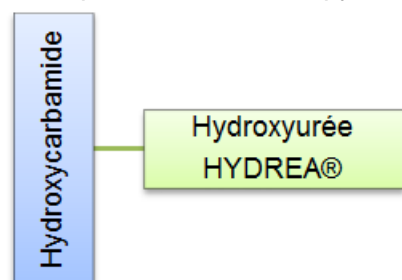


Figure 32 - DCI et noms de spécialités des hydroxycarbamides.

1.3. Les modificateurs de l'ADN

- Les inhibiteurs de la topoisomérase I

Les topoisomérases I sont capables de provoquer des coupures transitoires d'un seul des deux brins d'ADN appariés et de religuer cette coupure par la suite.

L'inhibition de ces enzymes empêche la re-soudure bicaténaire et interfère ainsi sur la réplication de l'ADN provoquant alors une cytotoxicité (62).

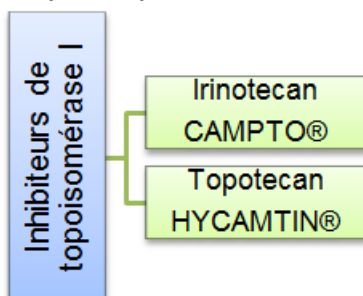


Figure 33 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de topoisomérase I.

- Les inhibiteurs de la topoisomérase II

Les inhibiteurs de la topoisomérase II comprennent :

- Des agents intercalants qui inhibent la synthèse d'ADN en s'intercalant entre les deux brins et bloquant l'action de la topoisomérase II responsable de la cassure bicaténaire nécessaire à la réplication de l'ADN. Ce sont les anthracyclines et les antibiotiques cytotoxiques tels que la Dactinomycine ;
- Des agents scindants provoquant des cassures mono- et bi-caténares par fixation à l'ADN. La seule représentante à ce jour est la Bléomycine ;
- Et les épipodophyllotoxines bloquant également la transcription de l'ADN (63).

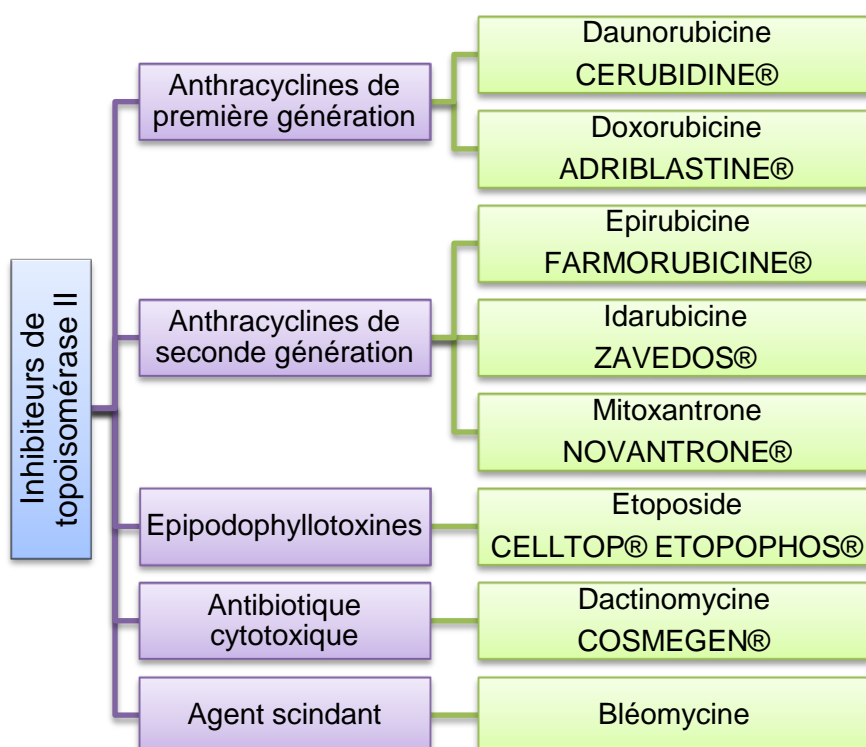


Figure 34 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de topoisomérase II.

- Les inhibiteurs des histones désacétylases (IHDAC)

Ces inhibiteurs bloquent les désacétylases, des enzymes responsables de l'acétylation des histones, elle-même impliquée dans la régulation de certains gènes nécessaires à la croissance cellulaire.

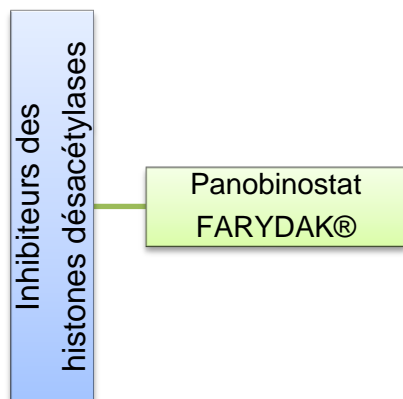


Figure 35 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs des histones désacétylases.

1.4. Les poisons du fuseau

- Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline

Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline désorganisent le réseau microtubulaire et empêchent la formation du fuseau mitotique jouant un rôle primordial dans la séparation du matériel génétique au cours de la mitose (64). Ainsi, les cellules restent bloquées à ce stade et ne peuvent pas participer à la division cellulaire.

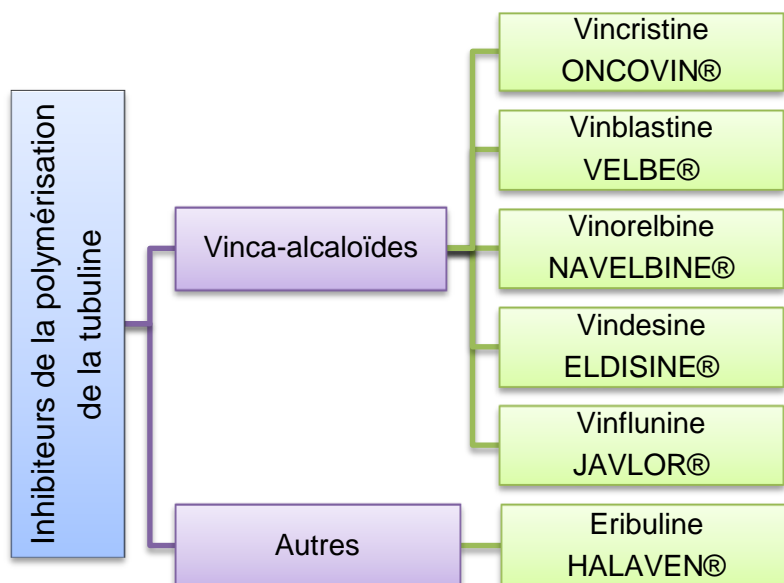


Figure 36 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline.

- Les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline

Les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline sont des dérivés semi-synthétiques de l'If. Ils empêchent la libération des éléments de tubuline, les microtubules s'en retrouvent rigidifiés et polymérisés et vont se disperser dans la cellule (64). Des amas de tubuline se rassemblent dans le cytoplasme et les chromosomes sont dans l'incapacité de migrer à chaque pôle de la cellule, ce qui bloque la division cellulaire au stade de mitose entraînant une mort par apoptose.

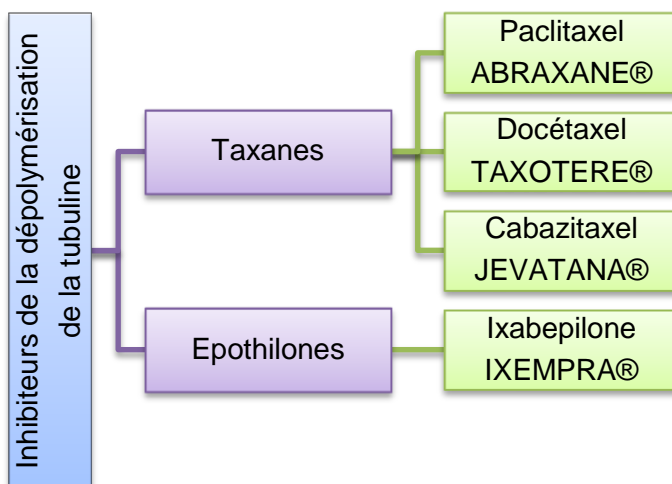


Figure 37 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline.

1.5. Les protocoles de chimiothérapie

Un protocole de chimiothérapie repose sur l'association de plusieurs molécules intervenant à des phases différentes du cycle cellulaire afin d'obtenir un effet additif, parfois même synergique, et d'améliorer ainsi les résultats du traitement.

Le protocole décrit précisément la dose à administrer, le jour et l'heure d'administration, le mode d'administration avec les thérapeutiques adjuvantes nécessaires et l'ordre de passage des médicaments ainsi que les précautions d'utilisation à prendre et les surveillances à réaliser.

Les principaux protocoles sont regroupés ci-dessous (65) :

LES PROTOCOLES USUELS	
Cancer du sein : docétaxel, paclitaxel, vinorelbine, capécitabine, éribuline	
	Protocole « CMF » = Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-Fluorouracile
	Protocole « FAC » = 5-Fluorouracile + Adriblastine® + Cyclophosphamide
	Protocole « FEC » = 5-Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
	Protocole « TAC » = Taxotère® + Adriblastine® + Cyclophosphamide
	Protocole « AT » = Adriblastine® + Taxotère®
	Protocole « TC » = Taxotère® + Cyclophosphamide
Cancer de l'ovaire : carboplatine, Taxol®, gemcitabine, Caelyx®	
	Protocole « TC » = Taxol® + Cisplatine ou carboplatine (Carbo-Taxol)
	Protocole « CC » = Cyclophosphamide + Cisplatine
	Protocole « CHAP » = Cyclophosphamide + Hexaméthylmélatamine + Adriblastine® + Platine

Cancer du testicule	
	Protocole « BEP » = Bléomycine + Etoposide + Platine
	Protocole « EP » = Etoposide + Platine
	Protocole « VeIP » = Vinblastine + Ifosfamide + Platine (Cisplatine)
Cancer de la vessie	
	Protocole « MVAC » = Méthotrexate + Vinblastine + Adriblastine® + Cisplatine
	Protocole gemcitabine-CDDP
Cancer du poumon : cisplatine, carboplatine, vinorelbine, pemetrexed, docétaxel, paclitaxel	
	Protocole « EP » = Etoposide + cisPlatine
	Protocole « NP » = Navelbine + cisPlatine
	Protocole « CAV » = Cyclophosphamide + Adriblastine® + Vincristine
Cancer du côlon : 5FU, capécitabine, oxaliplatine, irinotécan	
	FOLFOX = [5-Fluoro-uracile + Acide folinique] + Oxaliplatine
	FOLFIRI = [5-Fluoro-uracile + Acide folinique] + Irinotécan
	FOLFIRINOX = [5-Fluoro-uracile + Acide folinique] + Oxaliplatine + Irinotécan
	XELOX = Capécitabine Xeloda® + Oxaliplatine
	XELIRI = Capécitabine Xeloda® + Irinotécan
	TOMOX = Raltitrexed Tomudex® + Oxaliplatine
	TOMIRI = Raltitrexed Tomudex® + Irinotécan
	GEMOX = Gemcitabine + Oxaliplatine
	EOX = Epirubicine + Oxaliplatine + Capécitabine Xeloda®
	ECC = Epirubicine + Cisplatine + Capécitabine
	ECF = Epirubicine + Cisplatine + 5-FU
	TCF = Taxotère® + Cisplatine + 5-FU
Maladie de Hodgkin	
	Protocole « ABVD » = Adriblastine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine
	Protocole « MOPP » = Moutarde azotée + Oncovin® + Procarbazine + Prednisolone
Lymphomes non hodgkiniens	
	Protocole « ACVBP » = Adriblastine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prednisone
	Protocole « CHOP » = Cyclophosphamide, Adriblastine + Oncovin® + Prednisone

Tableau 6 – Principaux protocoles de chimiothérapie.

2. L'immunothérapie

L'immunothérapie exploite les moyens de défense naturels de l'organisme ou de contrôle de la prolifération cellulaire.

On distingue l'immunothérapie active de l'immunothérapie passive.

L'immunothérapie active stimule directement les mécanismes immunitaires du patient, elle peut être spécifique via l'administration de vaccins tumoraux ou non spécifique par l'utilisation de cytokines ou de divers immunomodulateurs.

L'immunothérapie passive revient à injecter des anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules cancéreuses dans l'organisme du patient.

L'immunothérapie consiste en différentes approches que sont :

- La stimulation de la réponse immunitaire réalisée par des molécules solubles participant à l'activation du système immunitaire, en particulier les cytokines et notamment les interférons et interleukines, mais encore l'usage de la vaccination dont le vaccin antituberculeux BCG.
- Le blocage des signaux tumoraux impliquant des protéines spécifiques des cellules cancéreuses et permettant alors de réprimer la prolifération tumorale. Dans ce but, peuvent être utilisés les inhibiteurs du CTLA-4, les inhibiteurs du PD-1 et du ligand PD-L1 ainsi que les anticorps bispécifiques.
- Dernièrement, prémunir le système immunitaire contre la tumeur via la thérapie cellulaire et l'utilisation des cellules CAR-T.

2.1. L'immunothérapie conventionnelle

L'immunothérapie dite « conventionnelle » correspond à une immunothérapie active non spécifique dont le rôle est de booster le système immunitaire afin de renforcer la réponse anti-tumorale.

- Interférons (IFN) et interleukines

Les interférons et interleukines sont des cytokines synthétisées, en réponse à un stimulus inflammatoire, par des cellules de l'immunité et agissent à distance sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler leur activation et leur prolifération.

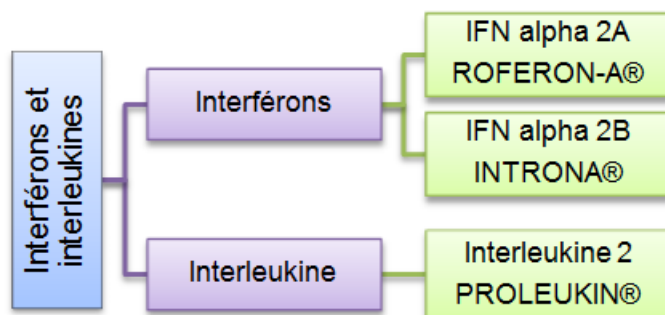


Figure 38 - DCI et noms de spécialités des interférons et interleukines.

- Autres immunomodulateurs : les adjuvants

Le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) provoque une réponse anti-tumorale. Dans un premier temps, l'adhésion du BCG à l'urothélium puis sa phagocytose permet la libération de cytokines inflammatoires dont l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8. La deuxième étape correspond à la reconnaissance des antigènes bactériens par des lymphocytes T auxiliaires CD4, libérant principalement de l'IL-2 et de l'IFN- α . Cette activation cellulaire aboutit à la troisième phase amplifiant les effets cytotoxiques des lymphocytes CD8, des macrophages et des lymphocytes NK (66).

L'imiquimod, actif par voie topique, induit la production de cytokines dont l'interféron α stimulant la réponse immunitaire locale.

Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) stimule la prolifération des lymphocytes B et T activés, le développement des cellules T cytotoxiques et l'activité des macrophages sur les cellules tumorales.



Figure 39 - DCI et noms de spécialités des autres immunomodulateurs.

2.2. Les inhibiteurs des points de contrôle

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires regroupent les inhibiteurs du CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4), les inhibiteurs du PD-1 (Programmed cell Death protein 1) et du ligand au PD-1 (PD-L1) (67).

Les protéines CTLA-4 et PD-1 sont exprimées à la surface des lymphocytes T, des cellules dendritiques et de certaines cellules tumorales.

Lors de la cancérogenèse, les cellules tumorales ont la capacité de détourner ces mécanismes de défenses immunitaires permettant ainsi la prolifération de la tumeur. Ces inhibiteurs bloquent les points de contrôle de l'immunité en empêchant l'interaction entre les ligands et leurs récepteurs [Figure 40] et permettent, de cette façon, une réactivation du système immunitaire apte à lutter contre les cellules tumorales.

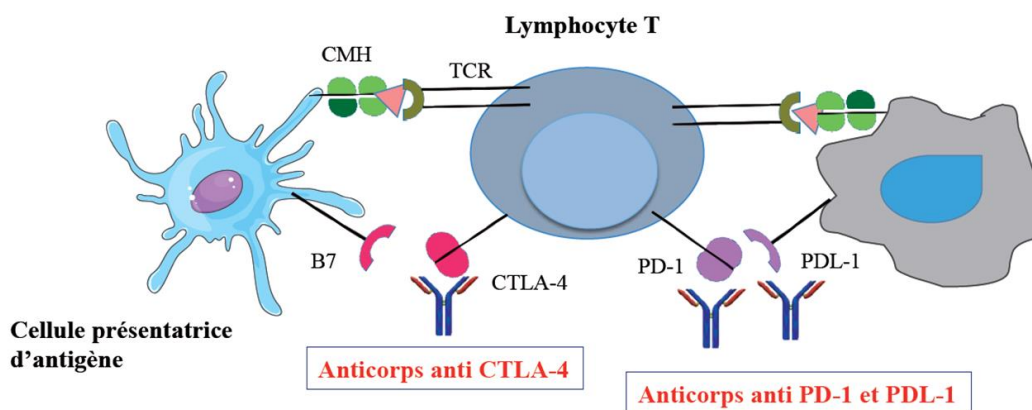


Figure 40 - Mécanismes d'action des inhibiteurs des points de contrôle (68).

- Les inhibiteurs du CTLA-4

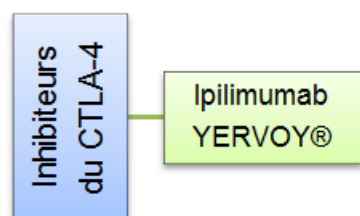


Figure 41 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs du CTLA-4.

- Les inhibiteurs du PD-1

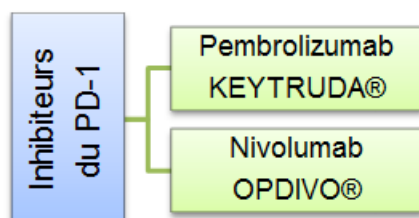


Figure 42 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs du PD-1.

- Les inhibiteurs du ligand au PD-1 (PD-L1)

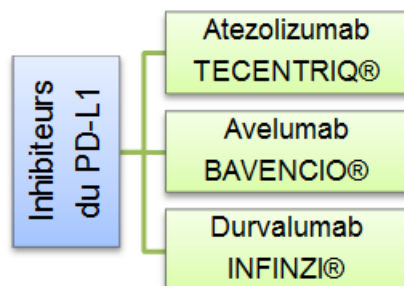


Figure 43 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs du PD-L1.

2.3. Les IMiD : Thalidomide et ses dérivés

Les immunomodulateurs de la famille des ImiD possèdent une action immuno-modulatrice et un effet anti-tumoral liés à l'inhibition de la production du TNF- α . Par ailleurs, leur activité anti-angiogénique permet de limiter la croissance tumorale et rend l'environnement vasculaire propice à l'action de la chimiothérapie (69).

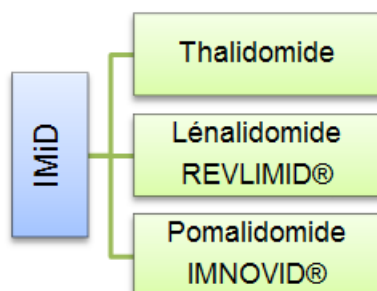


Figure 44 - DCI et noms de spécialités des IMiD.

2.4. Les anticorps bispécifiques

Des anticorps bispécifiques sont apparus récemment. Ces anticorps monoclonaux se lient à la fois aux cellules immunitaires comme les lymphocytes T et à la fois aux cellules tumorales, d'où leur qualification de « bispécifiques ». Cette double spécificité permet le rapprochement de ces deux types cellulaires facilitant ainsi l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes T.

Cette voie d'action est plutôt prometteuse pour le traitement de certaines hémopathies malignes, en particulier, le myélome et la leucémie aiguë.

Sont testés actuellement les associations anti-CD38/anti-CD3, anti-CD138/anti-CD3 modifié et anti-BCMA/anti-CD3. Toutefois, un anticorps bispécifique ciblant la molécule CD19 présente à la surface des cellules atteintes de leucémies aiguës lymphoblastiques et la molécule CD3 exprimée par les lymphocytes T possède déjà une autorisation de mise sur le marché : le blinatumomab (70).

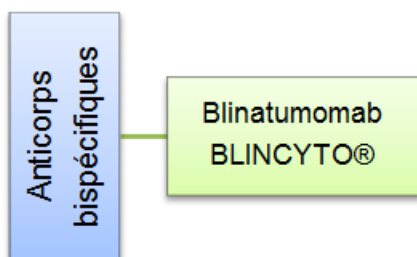


Figure 45 - DCI et noms de spécialités des anticorps bispécifiques.

2.5. Nouvelles approches

- Le transfert adoptif de cellules

De nos jours, de nouvelles recherches ciblent d'autres approches d'immunothérapie, les thérapies cellulaires adoptives, appelées aussi « le transfert adoptif de cellules ».

Ces thérapies ont pour objectif de stimuler le système immunitaire du patient en apportant les informations nécessaires aux cellules de l'immunité afin qu'elles puissent reconnaître les cellules cancéreuses comme anormales dans l'ultime but de les éliminer. Pour ce faire, des cellules immunitaires sont prélevées dans le sang du patient puis modifiées génétiquement et cultivées en laboratoire pour ensuite être réinjectées dans l'organisme de ce même patient.

Par exemple, il s'agit du transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, appelés aussi « CAR-T ». Leur modification génétique permet d'exprimer à leur surface des récepteurs spécifiques, dits « récepteurs antigéniques chimériques » soit « CAR » en anglais, capables de reconnaître des antigènes présents sur les cellules tumorales [Figure 46].

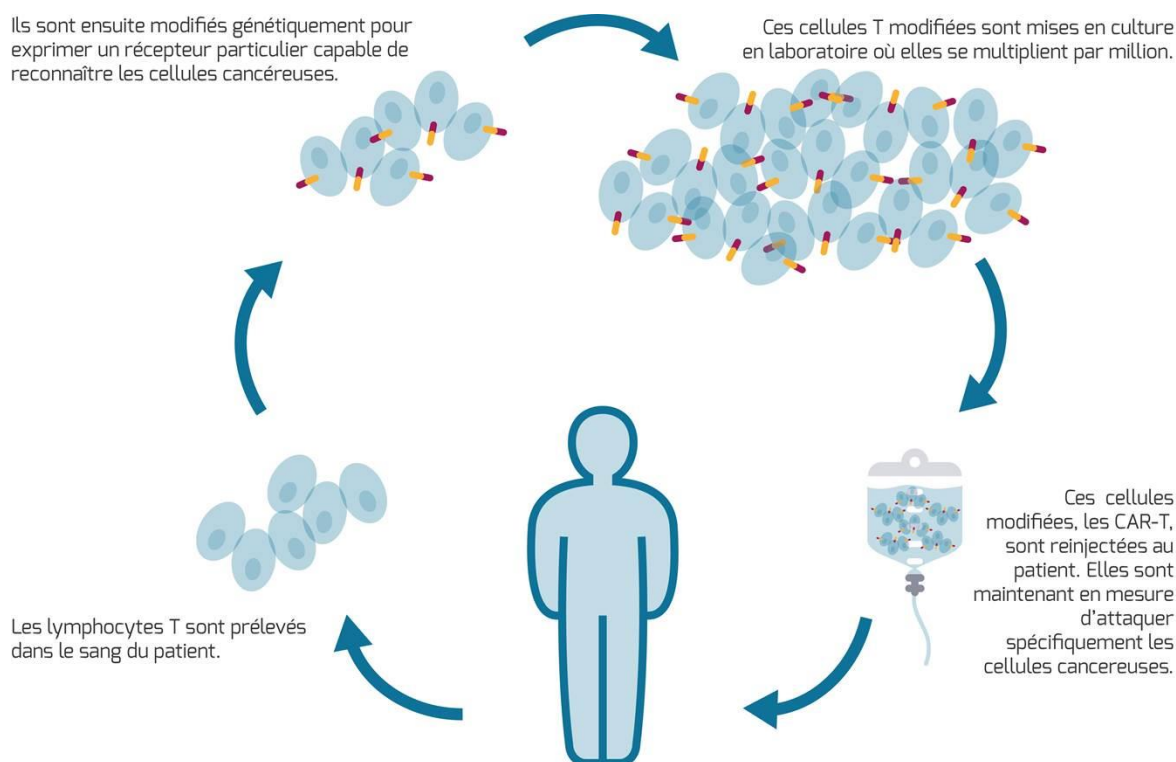


Figure 46 - Principales étapes du traitement par cellules CAR-T (71).

Les médicaments homologués pour le traitement des cancers par les cellules CAR-T autologues sont au nombre de deux : KYMRIA[®] et YESCARTA[®] (72).

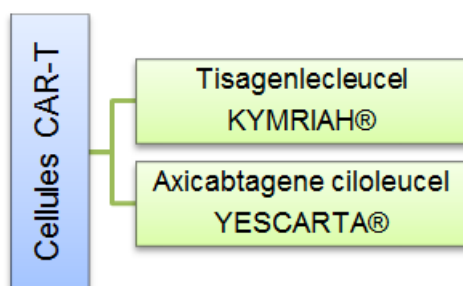


Figure 47 - DCI et noms de spécialités des cellules CAR-T.

- La vaccination thérapeutique

Contrairement à la vaccination préventive qui vise à protéger de la survenue d'une maladie, les vaccins thérapeutiques aident à traiter une pathologie déjà présente dans l'organisme.

Le but de la vaccination thérapeutique, en cancérologie, est la stimulation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses d'un patient. Ces vaccins peuvent être fabriqués à partir des cellules cancéreuses, de cellules immunitaires ou encore d'antigènes (73).

Actuellement, différents vaccins thérapeutiques sont en développement voire en cours d'essais cliniques et, récemment, les chercheurs souhaitent mettre au point des vaccins personnalisés, conçus spécifiquement pour chaque patient.

3. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées visent les anomalies moléculaires impliquées dans les mécanismes de l'oncogenèse, d'où le qualificatif employé de « ciblé ». Elles font partie des thérapeutiques que l'on regroupe sous le terme de « médecine de précision ».

Actuellement, on distingue deux grandes stratégies de ciblage.

Le ciblage extracellulaire par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux. Par similitude avec les anticorps naturels produits par le système immunitaire, ils reconnaissent spécifiquement certaines protéines présentes à l'extérieur ou à la surface des cellules cancéreuses, bloquent leurs ligands ou se lient à leurs récepteurs incitant à stopper la prolifération tumorale. Ces anticorps, dont la dénomination commune internationale (DCI) est caractérisée par le suffixe « -mab » (pour « monoclonal anti-body »), sont administrés par voie injectable, le plus souvent intraveineuse.

Le ciblage intracellulaire effectué par de petites molécules dites « inhibitrices de kinases », actives par voie orale et dont la DCI se caractérise par le suffixe « -nib ». Elles pénètrent à l'intérieur des cellules cancéreuses et neutralisent l'une des cibles nécessaires à la croissance tumorale par blocage compétitif d'un site kinase ATP-dépendant. Cette catégorie de molécules concerne aussi bien les protéines à activité tyrosine kinase que celles à activité sérine-thréonine kinase ; en effet, cette activité kinase peut être portée par un récepteur membranaire tel que l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou par une protéine intracellulaire comme, entre autres, BCR-ABL ou mTOR.

3.1. Les inhibiteurs extracellulaires

3.1.1. Anticorps monoclonaux

- Inhibiteurs des facteurs de croissance

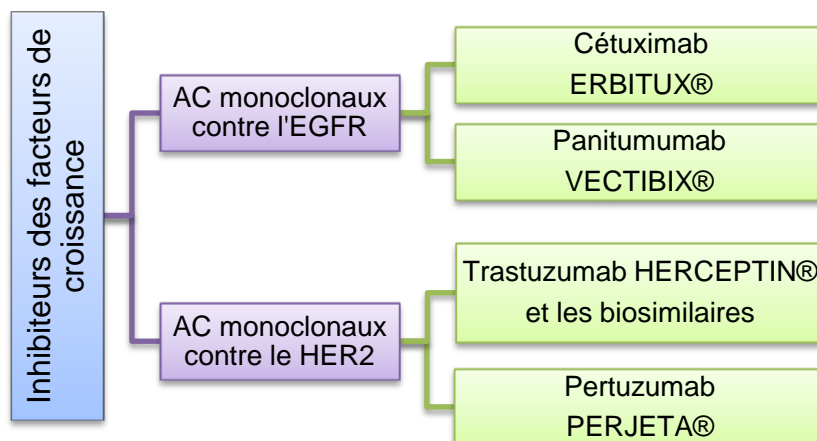


Figure 48 - DCI et noms de spécialités des anticorps monoclonaux inhibiteurs de facteurs de croissance.

- Inhibiteurs de l'angiogénèse

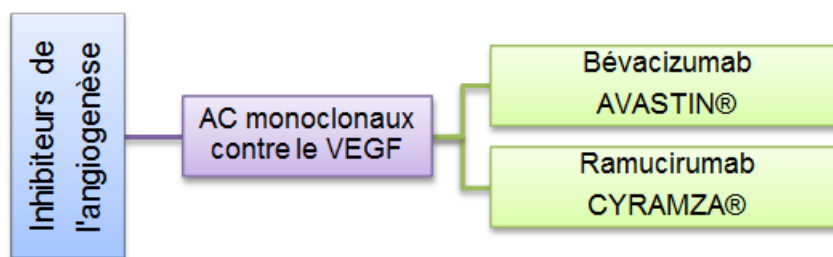


Figure 49 - DCI et noms de spécialités des anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'angiogénèse.

- Anticorps monoclonaux contre les Clusters de Différenciation

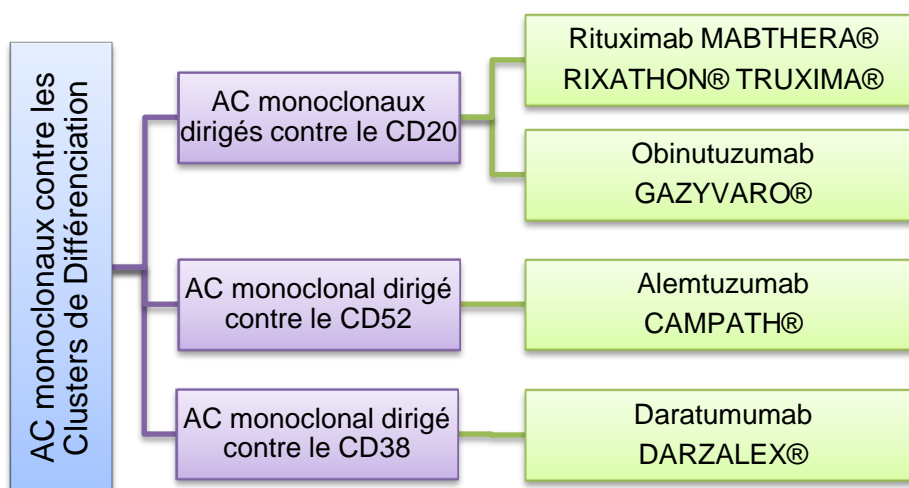


Figure 50 - DCI et noms de spécialités des anticorps monoclonaux dirigés contre les CD.

3.1.2. Anticorps conjugués

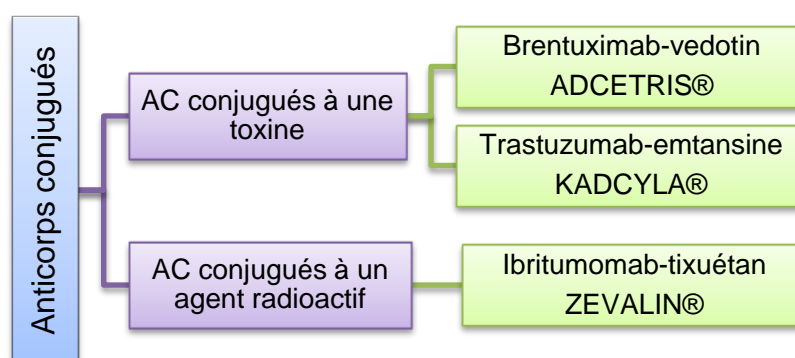


Figure 51 - DCI et noms de spécialités des anticorps monoclonaux conjugués.

3.2. Les inhibiteurs intracellulaires

3.2.1. Inhibiteurs des protéines kinases

Les inhibiteurs de protéines kinases régulent l'activation de protéines kinases jouant un rôle dans la survie cellulaire, la prolifération, la migration, les processus d'invasion ainsi que dans l'angiogénèse.

- Inhibiteurs des facteurs de croissance

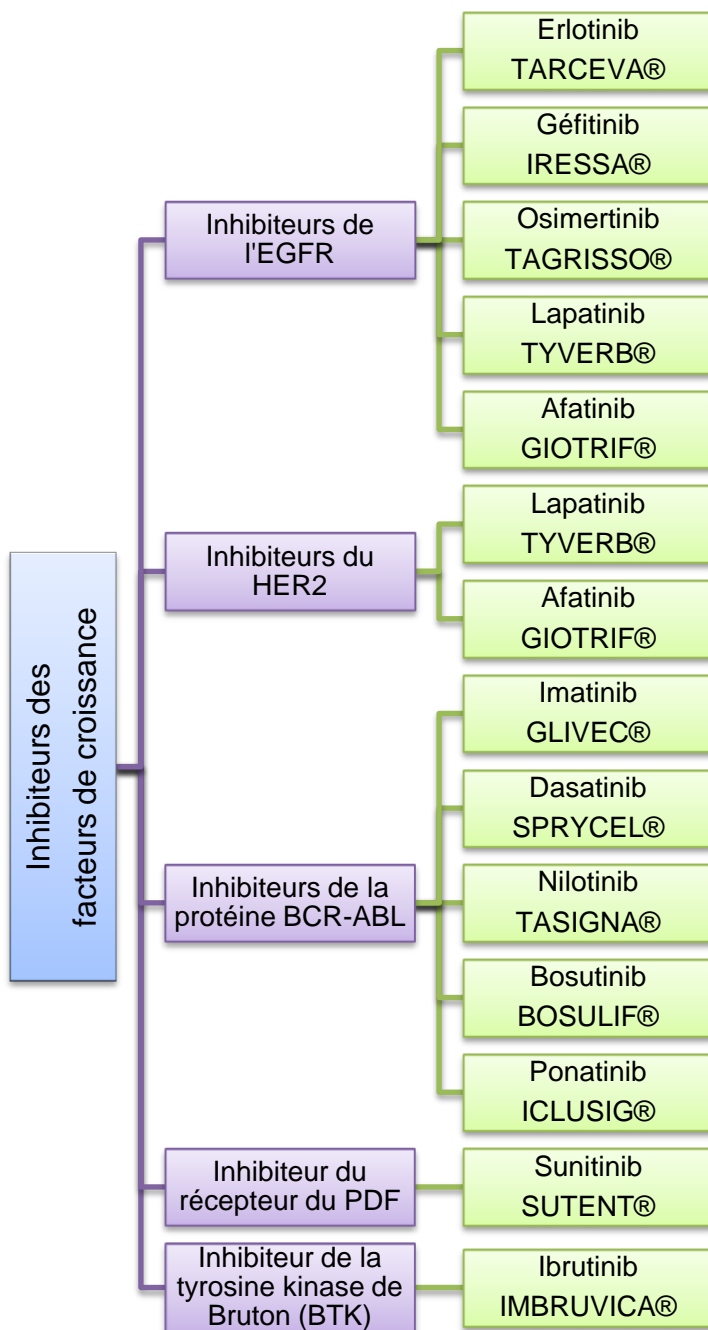


Figure 52 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de protéines kinases des facteurs de croissance.

- Inhibiteurs de l'angiogenèse

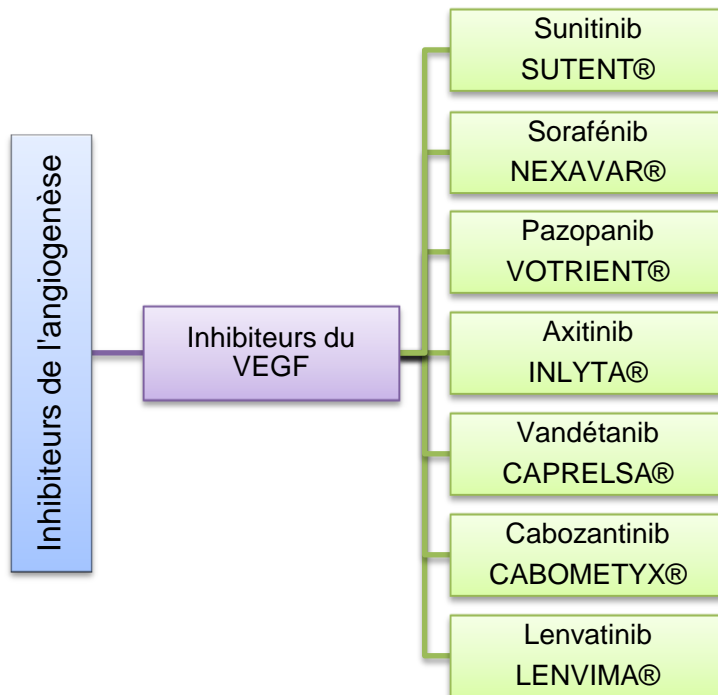


Figure 53 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs du VEGF.

- Inhibiteurs du cycle cellulaire

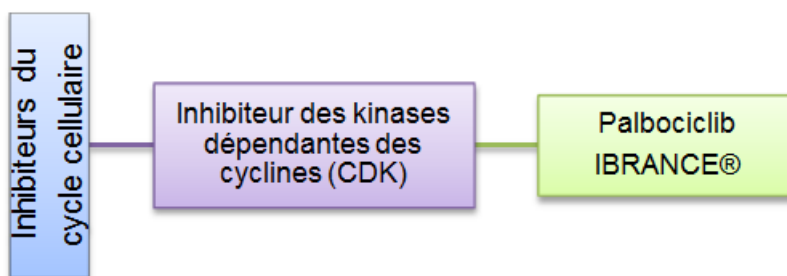


Figure 54 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines

- Inhibiteurs des voies de transduction

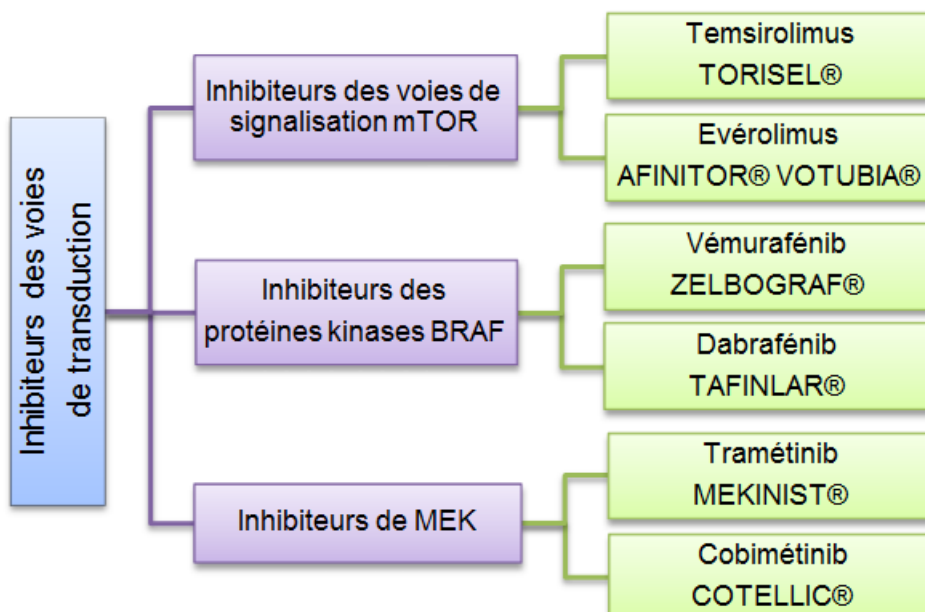


Figure 55 - DCI et noms de spécialités des inhibiteurs des voies de transduction.

3.2.2. Autres inhibiteurs enzymatiques

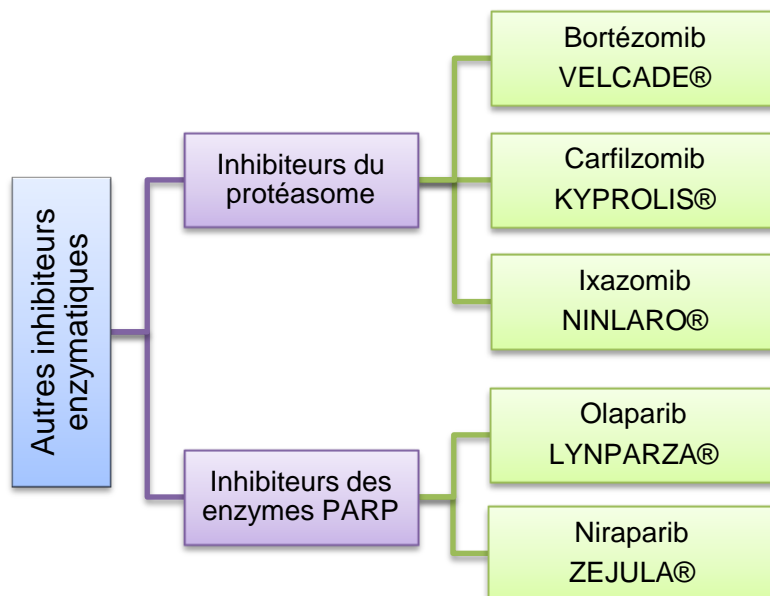


Figure 56 - DCI et noms de spécialités des autres inhibiteurs enzymatiques.

Selon les statistiques INSEE, le cancer est la seconde cause de décès en France avec une proportion moyenne de la mortalité de 28,62% (entre 1990 et 2016). Ce paramètre en hausse sur les 30 dernières années démontre l'importance de cette pathologie impactant nos sociétés d'un point de vue santé publique, économique ou encore sociologique.

L'omniprésence de cette maladie a cependant permis le financement de grands programmes de recherches, d'essais cliniques qualitatifs faisant évoluer la pratique médicale tant sur le versant diagnostique que thérapeutique.

Nous avons donc pu constater durant ces dernières décennies l'émergence de nouvelles technologies telles que les thérapies ciblées, les immunothérapies et plus récemment les CAR-T cells. Cette diversification de l'arsenal thérapeutique a permis d'augmenter significativement le taux de rémission ou du moins la durée de survie moyenne de beaucoup de patients. Citons, pour exemple, la révolution du traitement des mélanomes suite au développement des anti-PD1.

Toutefois, le développement des traitements disponibles pose la problématique de l'émergence d'effets indésirables caractéristiques. La gestion de ces toxicités par les professionnels de santé n'étant pas à sous-estimer car elle minimise les pertes de chances de nos patients.

Suivant cette idée, la suite de ma thèse se focalisera sur la caractérisation des effets indésirables cutanéomuqueux provoqués par les traitements présentés précédemment ainsi que leur prise en charge.

2^{ème} PARTIE : LES EFFETS INDESIRABLES CUTANEO-MUQUEUX DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX

I. Rappels physiologiques de la peau et de ses annexes cutanées

1. Physiologie cutanée

Etymologiquement, la peau dérive du latin « pellis » qui signifie « fourrure » évoquant l'enveloppe qui recouvre un animal de la même façon que la peau couvre toute la surface corporelle d'un humain.

Considérée comme la barrière séparant le milieu intérieur de notre corps du milieu extérieur, la peau représente l'organe le plus important du corps en regard de sa surface et de sa masse avec 2 m² pour environ 5 kilogrammes de poids. Son épaisseur varie de 1 à 5 mm en fonction des endroits du corps (74).

La peau correspond à une structure homogène composée de trois couches de tissus superposées que sont, en allant de la surface vers la profondeur, l'épiderme, le derme et l'hypoderme. De plus, des annexes cutanées y sont renfermées telles que les glandes (sudoripares et sébacée) et les phanères (poils et ongles).

1.1. *L'épiderme*

1.1.1. *Anatomie et structure*

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, il se renouvelle constamment mais ne comporte ni vascularisation ni innervation. Son épaisseur, de 100 µm de moyenne, est cependant très variable pouvant aller d'un minimum de 0,05 mm au niveau des paupières où la peau est remarquablement « fine » à un maximum de 1,5 mm pour les régions palmo-plantaires au niveau desquelles la peau est « épaisse ».

La surface épidermique inclut les orifices pilosébacés, des pores ainsi que des dépressions plus ou moins marquées comme par exemples les plis et rides.

1.1.2. *Topographie*

Selon la localisation au niveau du corps humain, l'épiderme est constitué de 4 (peau fine) ou 5 (peau épaisse) couches cellulaires superposées, l'épithélium est alors qualifié de « stratifié », une de ses propriétés lui conférant sa principale fonction de barrière imperméable au milieu extérieur (75).

Depuis la profondeur jusqu'à la surface épidermique, les couches suivantes se succèdent : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire (uniquement pour la peau épaisse) et la couche cornée [Figure 57].

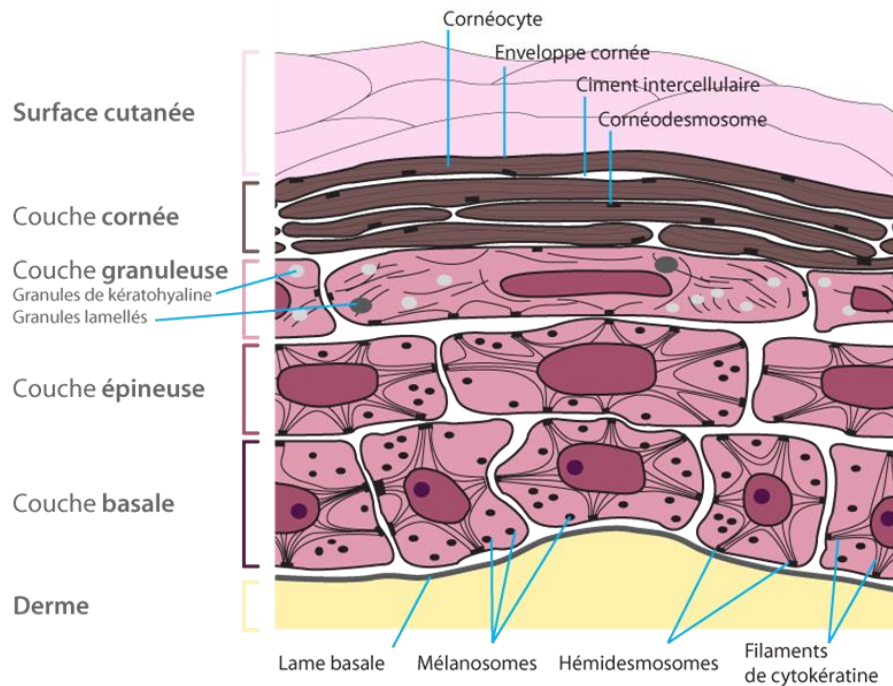


Figure 57 - Les couches cellulaires de l'épiderme (76).

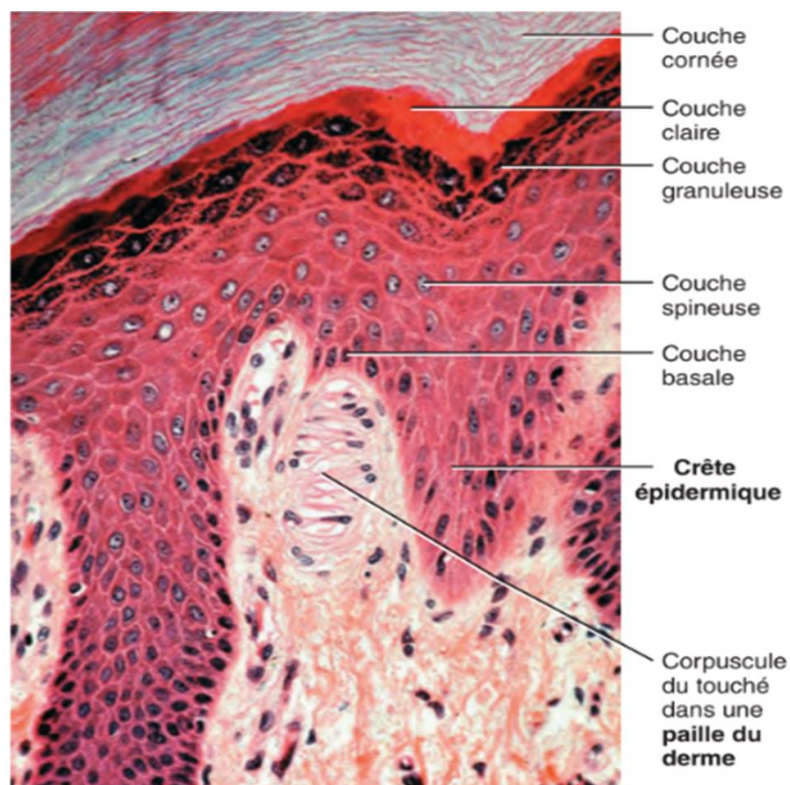


Figure 58 - Coupe transversale de l'épiderme (77).

- La couche basale ou germinative : *Stratum germinatum*

Située au niveau de jonction entre l'épiderme et le derme, la couche basale est la couche la plus profonde, formée d'une seule assise de cellules cylindrocubiques disposées de manière régulière en «palissade» et implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Ces cellules possèdent un noyau dense, plutôt allongé ou ovalaire, et un cytoplasme riche en organites cellulaires et en mélanosomes.

Les kératinocytes sont ancrés au niveau de la membrane basale grâce aux tonofilaments de kératine arrangés en faisceau dans le cytoplasme. L'adhérence à la membrane basale et l'adhérence intercellulaire résultent respectivement de l'action des hémidesmosomes et des desmosomes participant ainsi à la cohésion cutanée et à l'intégrité de l'épiderme.

- La couche épineuse : *Stratum spinosum*

Dite également « couche du corps muqueux de Malpighi », la couche épineuse est formée de 5 à 6 assises de kératinocytes. Plus volumineuses que dans la précédente couche, ces cellules initialement de forme polygonale ont tendance à s'aplatir vers les régions les plus superficielles [Figure 58]. Elles possèdent un gros noyau vésiculeux et un cytoplasme avec des tonofilaments de kératine présents également en quantité importante. Ces kératinocytes sont attachés les uns aux autres de façon solidaire grâce aux desmosomes, cette cohésion est à l'origine de l'allure « épineuse » attribuant alors cette caractéristique au nom de la couche.

- La couche granuleuse : *Stratum granulosum*

La couche granuleuse comporte 3 assises de kératinocytes de forme aplatie. Ces cellules ont un noyau ovale plutôt dense et un cytoplasme dans lequel les organites se raréfient et les tonofilaments se répartissent aléatoirement. La présence de grains de kératohyaline, très caractéristique, est à l'origine du nom de « couche granuleuse » donnée à cette strate épidermique.

Cette couche a pour fonction l'étanchéité des couches supérieures apportant hydrophobie et imperméabilité à l'épiderme.

- La couche claire : *Stratum lucidum*

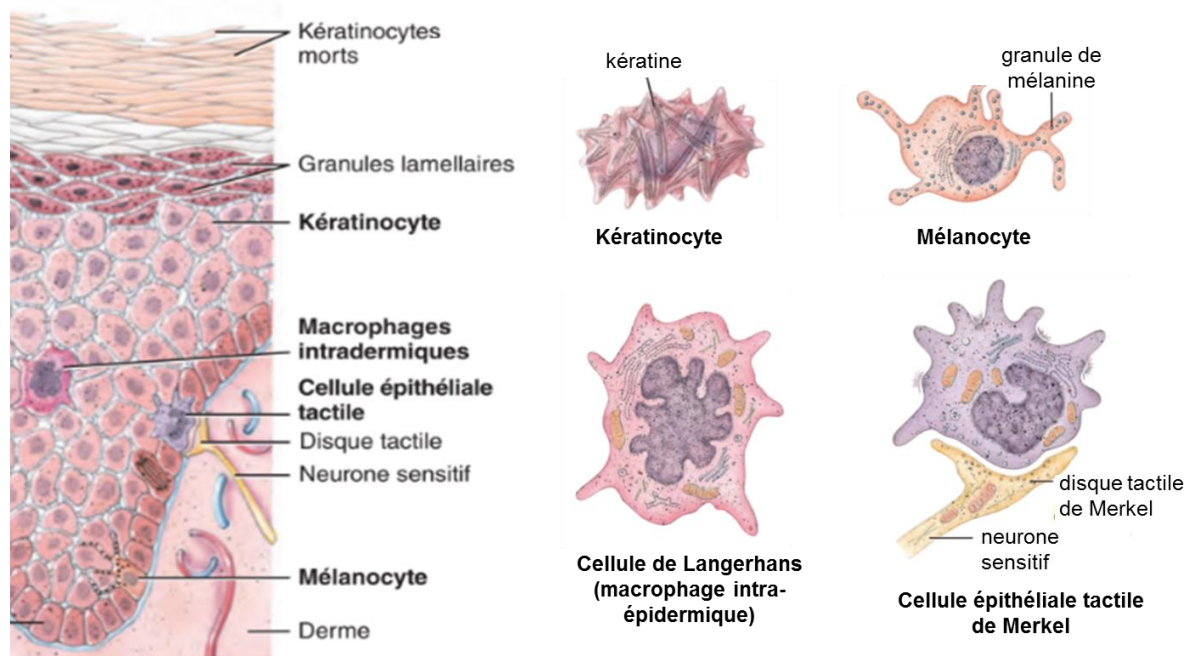
Présente uniquement au niveau des zones palmo-plantaires dans lesquelles la peau est très épaisse, la couche claire se compose d'une ou deux assises de cellules plates, anucléées et d'aspect homogène.

- La couche cornée : *Stratum corneum*

En fonction de la localisation, la couche cornée comporte de 4 à 20 assises de cellules aplaties et kératinisées. A ce niveau, les kératinocytes sont transformés en cornéocytes ne possédant ni noyau ni organites cytoplasmiques ni grains de kératohyaline. La cohésion entre les cornéocytes de cette couche se fait par l'intermédiaire d'un « ciment inter-lipidique » constitué majoritairement de céramides ainsi que d'acides gras polyinsaturés et de cholestérol. Ces cornéocytes sont attachés entre eux via des cornéodesmosomes, comparables aux desmosomes des couches précédentes.

1.1.3. Histologie

Histologiquement, l'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé. Etant dépourvu des vaisseaux sanguins, l'apport de nutriments par le derme sous-jacent sera nécessaire à son bon fonctionnement. Cette couche épidermique abrite 4 types cellulaires majeurs : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (78) [Figure 59].



- Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent environ 80% des cellules épidermiques. Ils naissent au niveau de la couche basale de l'épiderme où ils forment une seule assise de cellules cylindriques en contact direct avec la jonction dermo-épidermique. Ces cellules deviennent ensuite polygonales et migrent vers la surface de la peau. Elles finissent par perdre leur noyau et se différencient en cornéocytes qui formeront la couche cornée. Appelée processus de kératinisation, cette migration de kératinocytes s'effectue en 4 à 5 semaines. Ces transformations incessantes permettent l'édification de ce tissu épidermique ainsi que son renouvellement (79).

Un kératinocyte est capable de se différencier tout en produisant la kératine, une protéine fibreuse insoluble dans l'eau qui lui confère sa fonction de protection.

- Les mélanocytes

La deuxième population cellulaire présente dans l'épiderme correspond aux mélanocytes. Le nombre de mélanocytes est globalement identique d'un individu à l'autre mais ils sont distribués de manière hétérogène avec une répartition abondante au niveau du visage, des organes génitaux et des aréoles mammaires alors que la densité est minimale au niveau du tronc et des cuisses.

Ces cellules comportent de nombreux prolongements cytoplasmiques dits « dendrites » leur attribuant une forme étoilée qui leur permet d'atteindre les kératinocytes des couches basale et épineuse. Les mélanocytes synthétisent des pigments mélaniques sous forme de granules appelées « mélanosomes ». Chaque mélanocyte transfère des mélanosomes remplis de mélanine à une trentaine de kératinocytes environnants. Ce transfert a pour rôle d'attribuer à la peau sa couleur, il s'agit de la pigmentation constitutive, contrairement au bronzage, une pigmentation facultative apparue après irradiation par les UV.

Les mélanocytes exercent également un rôle photo-protecteur en absorbant les rayons UV protégeant ainsi les cellules photosensibles.

- Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans trouvent leur origine dans les organes hématopoïétiques puis sont localisées par la suite au niveau de la couche épineuse et, plus rarement, au niveau de la couche basale. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques dites présentatrices d'antigènes au lymphocyte T. En effet, leur rôle immunitaire au sein de l'épiderme repose sur leur aptitude à reconnaître les antigènes exogènes et les présenter grâce aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. A ce titre, ces cellules ont un rôle prépondérant dans la défense vis-à-vis des agressions externes, comme c'est le cas lors de l'allergie de contact de type IV (80).

- Les cellules de Merkel

Aussi appelées cellules épithéliales tactiles, les cellules de Merkel sont distribuées de façon irrégulière au sein des couches germinatives et basales avec une prédominance au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles peuvent quelques fois être retrouvées sous forme d'amas de 10 à 80 cellules et constituent ainsi un disque appelé « disque de Pinkus » ou « corpuscule de Merkel » ou encore « corpuscule tactile ».

Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-épithéliales qui élaborent le système de sensibilité extrêmement fin entre l'épiderme et le derme. Ces mécanorécepteurs sont impliqués dans les fonctions de perception et de conduction des influx nerveux transmis par les récepteurs répartis au niveau de la peau.

1.1.4. Rôle et fonctions

De par sa fonction de barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur, l'épiderme protège notre organisme, d'une part, contre les agressions provenant de l'environnement telles que les substances chimiques mais aussi les allergènes et agents microbiens. D'autre part, contre le soleil grâce à la présence des mélanocytes. Par ailleurs, les cellules de Langerhans tiennent un rôle dans la protection immunologique (75).

1.2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique, située sous la couche basale, permet l'adhérence entre l'épiderme et le derme. Composée de kératinocytes basaux et de fibroblastes dermiques, elle est de forme ondulée de par la présence des papilles dermiques et parfois se retrouve interrompue par des annexes cutanées se prolongeant vers la surface.

Structurellement, trois zones se distinguent [Figure 60] et sont, de la plus superficielle à la plus profonde :

- La *lamina lucida* s'orientant perpendiculairement aux membranes cytoplasmiques des kératinocytes grâce à l'intervention des hémidesmosomes
- La *lamina densa* qui, constituée en majorité de collagène, correspond à la zone d'implantation intermédiaire pour les filaments d'ancrage issus de l'épiderme et pour les fibres d'ancrages venant de la zone fibrillaire du derme ;
- La *sub-lamina* traversée par les fibres d'ancrage de collagène de type VII.

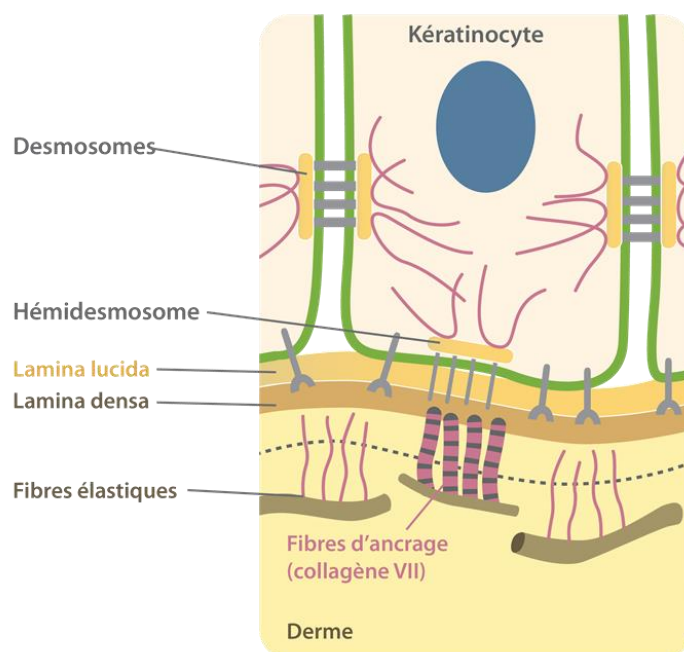


Figure 60 - Structure de la jonction dermo-épidermique (81).

1.3. Le derme

1.3.1. Anatomie et structure

Richement vascularisé et innervé, le derme forme le support solide de la peau. Sous-jacent à l'épiderme, il est plus épais que ce dernier pouvant atteindre une épaisseur de 3 mm au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds. Toutefois, le derme peut apparaître particulièrement fin au niveau des paupières et du prépuce avec 0,6 mm d'épaisseur. De plus, il est en général plus fin chez la femme que chez l'homme ainsi qu'à la face ventrale par rapport à la face dorsale.

1.3.2. Topographie

Deux différentes régions forment le derme : le « derme papillaire » et le « derme réticulaire » (74).

Plus superficiel, le derme papillaire est constitué d'un tissu conjonctif lâche, très vascularisé et renferme, non seulement, les fibres de collagènes généralement orientées obliquement ou perpendiculairement au plan de la membrane basale, mais également les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses. Il s'agit de la zone du derme responsable des échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme.

Partie du derme plus profonde, le derme réticulaire est formé d'un tissu conjonctif dense à travers lequel les fibres de collagène disposées en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions respectant des plans globalement parallèles à la surface cutanée. Des follicules pilosébacés (à l'exception des localisations palmo-plantaires), les canaux excréteurs des glandes sudorales, de petites artérioles et veinules et des nerfs sont présents dans cette zone dermique en contact direct avec l'hypoderme.

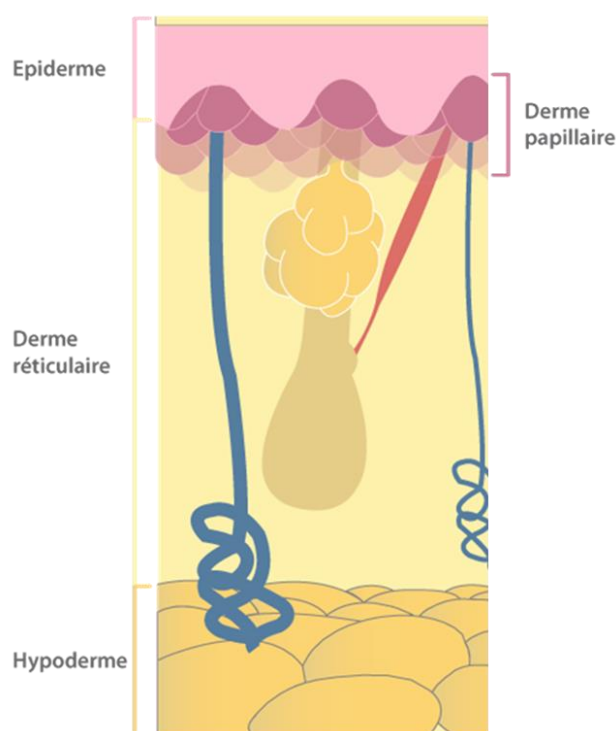


Figure 61 - Structure du derme (81).

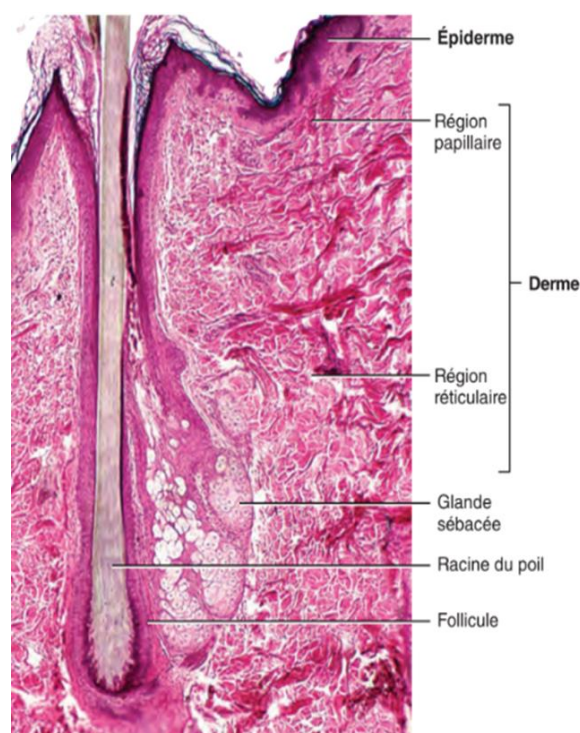


Figure 62 - Coupe histologique du derme (77).

1.3.3. Histologie

Au niveau cellulaire, différentes cellules sont présentes en quantité importante. Tout d'abord, des cellules fixes que sont notamment les fibroblastes produisant le collagène mais aussi les fibres élastiques et les glycoprotéines de structure ; ces éléments cellulaires sécrètent la matrice extracellulaire.

Ensuite, des cellules mobiles comme les macrophages, les mastocytes présents dans le derme papillaire et les leucocytes qui participent aux mécanismes de défense.

La matrice extracellulaire (MEC) se compose de glycoprotéines de structure, de composants fibreux et de protéoglycanes (79).

Synthétisées par les fibroblastes, les glycoprotéines de structure sont essentiellement représentées par la fibronectine qui, via ses domaines spécialisés, permet la liaison au collagène ou aux protéoglycanes.

Les composants fibreux correspondent au collagène apportant la résistance et à l'élastine contribuant à la flexibilité de la peau. Les fibres élastiques se renforcent autour des annexes cutanées, elles sont épaisses et situées de manière parallèle à la surface dans le derme profond mais plus fines dans le derme papillaire.

Les protéoglycanes sont constitués d'une protéine sur laquelle sont fixés par liaisons covalentes des glycosaminoglycanes, en particulier l'acide hyaluronique. Ils synthétisent une « substance fondamentale » très hydratée dans laquelle l'acide hyaluronique joue un rôle important de captation de l'eau.

1.3.4. Rôle et fonctions

Renfermant le système vasculaire, le rôle principal du derme est d'assurer la thermorégulation. Par ailleurs, ce tissu de soutien est responsable des propriétés mécaniques de la peau dont la résistance physique, la souplesse et l'élasticité ainsi que la rigidité et la fermeté.

De plus, la présence des fibroblastes contribue au processus de réparation cutanée appelée « cicatrisation » et, de même que pour l'épiderme, les macrophages et cellules dendritiques permettent à l'organisme de se défendre.

Enfin, le derme est un tissu d'ancrage au niveau duquel s'implantent les annexes cutanées.

1.4. L'hypoderme

1.4.1. Anatomie et structure

Couche cutanée la plus profonde, l'hypoderme représente de 15 à 20% du poids corporel et comporte 50 à 80 milliards de cellules adipeuses dites également « adipocytes ». Son épaisseur est variable selon les tissus, en effet, l'hypoderme est bien plus épais au niveau des fesses comparativement à l'hypoderme du front, mais également selon le sexe. Chez l'homme, la répartition des adipocytes est prépondérante au-dessus de la ceinture : au niveau de l'abdomen et des épaules ; alors que, chez la femme, les adipocytes se concentrent au-dessous de la ceinture : dans la partie basse de l'abdomen ainsi qu'au niveau des hanches, des fesses et des cuisses. Cette localisation liée au sexe est remarquable en cas d'obésité dont on distingue deux types : la forme androïde chez les hommes et la forme gynoïde chez les femmes.

1.4.2. Histologie

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche, très vascularisé, constitué d'une couche de graisses de réserve dite « tissu adipeux blanc ». Ce tissu adipeux est rattaché au derme par l'intermédiaire de fibres de collagène et de fibres élastiques.

De forme sphérique, les adipocytes matures sont remplis d'une large vacuole de triglycérides. Ils se réunissent en lobules graisseux séparés par des cloisons formées à partir de tissu conjonctif issu du derme et dans lesquelles se trouve le système de vascularisation.

Ces cellules adipeuses possèdent la faculté de changer de volume très rapidement, pouvant mesurer de 40 à 120 μm de diamètre, lors d'un amaigrissement ou d'une prise de poids, correspondant alors à une variation de 27 fois en volume.

En outre des adipocytes, le tissu adipeux contient du tissu conjonctif constitué de pré-adipocytes, cellules précurseurs d'adipocytes, de cellules souches progénitrices mais aussi une fraction stroma-vasculaire avec des cellules d'origine hématopoïétique, des cellules endothéliales et des macrophages [Figure 63].

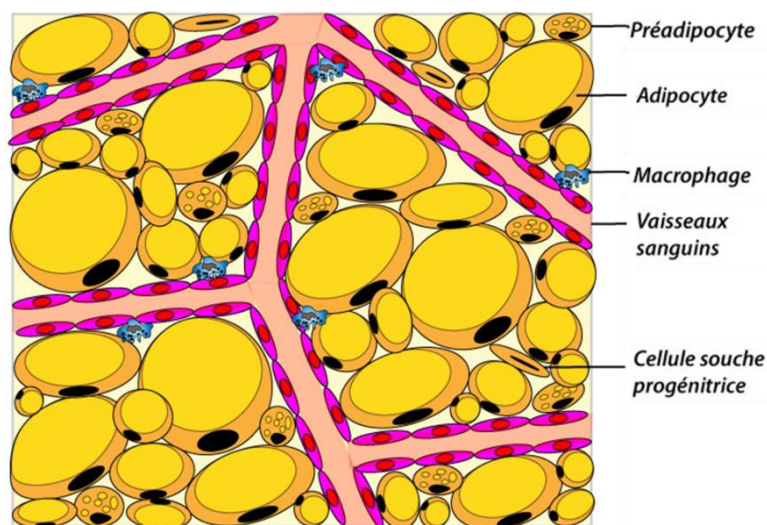


Figure 63 - Composition cellulaire du tissu adipeux (82).

1.4.3. Rôle et fonctions

Réservoir énergétique de l'organisme, le tissu adipeux assure le stockage via la lipogenèse et la libération par lipolyse de l'énergie sous forme de lipides.

Egalement réservoir d'hormones stéroïdes, il permet la fabrication des œstrogènes à partir des androgènes ; c'est pourquoi une femme anorexique doit être supplémentée avec certains acides gras afin qu'elle puisse fabriquer suffisamment ces hormones.

L'hypoderme amortit les pressions exercées sur la peau et protège du froid en hiver, il constitue à la fois un matelas graisseux contribuant à la protection des organes profonds et un manteau thermique.

2. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées peuvent être distinguées en deux groupes que sont les glandes cutanées et les phanères.

Les glandes cutanées, regroupant les glandes sudoripares eccrines et apocrines ainsi que les glandes sébacées, seront détaillées ci-dessous [Figure 64].

En revanche, les phanères ne seront pas traités, par choix, dans cette partie. Ils sont composés, d'une part, des poils (et cheveux) prenant naissance dans un follicule pilo-sébacé, ensemble comprenant le poil, la glande sébacée et le muscle arrecteur avec, en plus pour certains poils, une glande sudoripare apocrine associée ; et, d'autre part, des ongles, annexes kératinisées, convexes, dures mais flexibles, situées sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils.

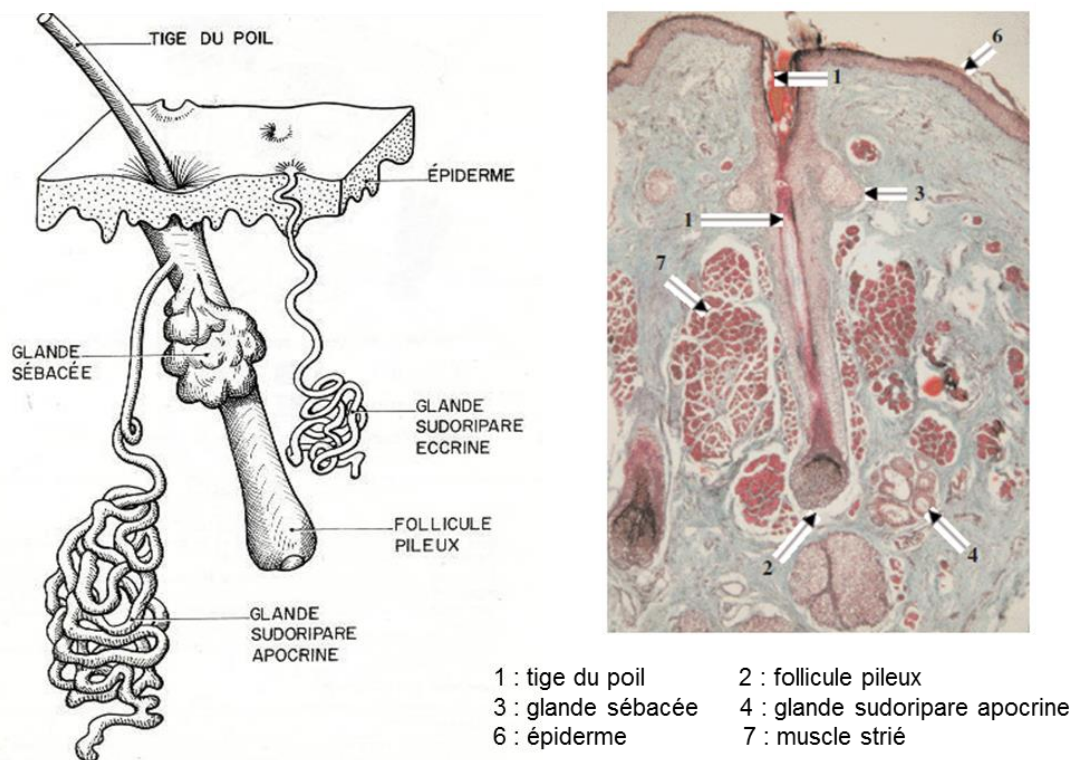


Figure 64 - Schéma d'un follicule pilosébacé et des glandes sudoripares avec coupe histologique (83).

2.1. Les glandes sudoripares

Sont distinguées deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines réparties sur tout le corps humain et responsables en grande partie de la sécrétion sudorale, une sécrétion d'eau à la surface de la peau ; et les glandes apocrines présentes seulement au niveau de certaines parties du corps et sécrétant une sueur plus visqueuse et laiteuse responsable de l'odeur corporelle.

Ces deux glandes sudoripares synthétisent le film hydrolipidique à la surface de l'épiderme et permettent ainsi le phénomène de transpiration.

2.1.1. Glandes sudoripares eccrines

Réparties sur toute la surface de la peau, les glandes sudoripares eccrines sont des glandes tubuleuses simples pelotonnées, composées d'une partie sécrétrice et d'un canal excréteur (83). Avec leur longueur de 5 mm, elles s'ouvrent directement à la surface de la peau. Ces glandes sont indépendantes des poils et se situent au niveau du derme profond voire à la limite entre le derme et l'hypoderme. Elles sont très abondantes au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds avec une densité jusqu'à 600 glandes par cm², plutôt abondantes au niveau du dos et du cuir chevelu (100-200/cm²) mais absentes des lèvres et des zones génitales.

Les glandes sudoripares eccrines produisent un liquide aqueux, incolore et salé appelé « sueur aqueuse ». Cette sécrétion eccrine est composée de 99% d'eau ainsi que de sels minéraux et d'acide lactique donnant un pH acide à la sueur.

Les rôles de cette sécrétion sont multiples avec, tout d'abord, une sudation thermique nécessaire au refroidissement de l'organisme lors de chaleur ou d'effort musculaire intense par exemples. Ensuite, la sueur permet la sudation psychique dite aussi « sueur froide » traduisant un stress ou une émotion particulière. L'hydratation cutanée par humidification de la peau est également assurée par cette sécrétion. Enfin, la sueur permet l'élimination de substances telles que les médicaments, l'alcool et les toxiques par excrétion cutanée (79).

2.1.2. Glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont des glandes tubuleuses contournées, elles aussi constituées d'une partie sécrétrice et d'un canal excréteur mais, contrairement aux glandes eccrines, elles sont toujours annexées à un follicule pilosébacé, en aval de la glande sébacée (83). Ces glandes sont présentes dans les régions axillaires et génitales ainsi qu'au niveau du conduit auditif externe.

Situées dans le derme profond, elles sécrètent une sueur laiteuse et plus épaisse de teinte légèrement jaunâtre et dégageant une odeur caractéristique. Cette sécrétion se fait par intermittence, sous l'influence d'une élévation de température ou de l'affluence brutale de l'adrénaline. Cette sueur rend possible la reconnaissance olfactive des animaux mais son rôle n'est pas précisément déterminé chez l'Homme.

2.2. Les glandes sébacées

Généralement annexées aux poils pour former le follicule pilo-sébacé, les glandes sébacées sont des glandes acineuses en forme de grappe, localisées dans le derme moyen, vascularisées mais non innervées.

La répartition n'est pas uniforme avec une concentration importante au niveau du visage, en particulier la « zone T », et le haut du torse où la densité atteint facilement 600 glandes sébacées par cm² mais une absence sur les mains et les pieds. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées,

excepté dans les régions génitales au niveau desquelles les glandes sébacées débouchent directement à la surface cutanée.

Les glandes sébacées synthétisent le sébum, un composant du film hydrolipidique produit à partir de triglycérides et de cires estérifiées, en grande majorité, ainsi que de squalène et de stérols libres et estérifiés (79). Il est alors évident que toutes les régions riches en glandes sébacées sont des sites privilégiés pour l'apparition d'une peau grasse et le développement d'acné. Le sébum est colonisé naturellement par *Propionibacterium acnes*, une bactérie sécrétant une lipase qui hydrolyse les triglycérides en cholestérol et acides gras libres. C'est cette libération d'acides gras qui joue un rôle dans l'inflammation de l'acné (84).

L'activité sécrétoire des glandes sébacées diminue à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 8-9 ans avant d'atteindre un maximum à la puberté pour ensuite décroître progressivement au-delà de 40 ans et devenir inexistante après 70 ans.

La sécrétion sébacée a pour rôles, la lubrification de la peau et la protection via l'hydrophobie mais également l'équilibre de l'écosystème bactérien présent à la surface de la peau par l'intermédiaire des activités fungistatique et bactériostatique.

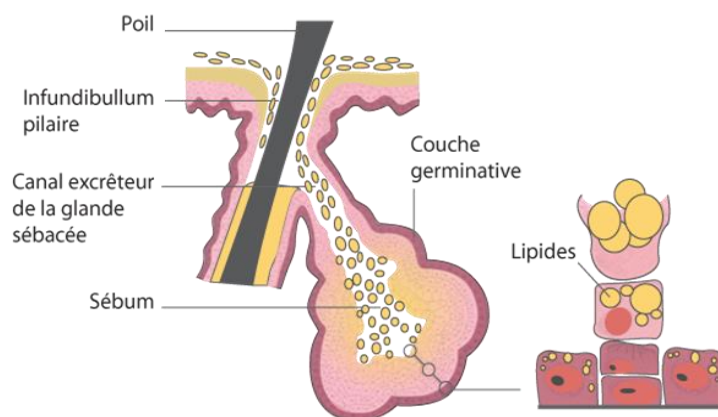


Figure 65 - Structure de la glande sébacée (85).

II. Les principaux effets indésirables cutanéomuqueux

1. Syndrome main-pied

1.1. Description

1.1.1. Définition

Le Syndrome Main-Pied (SMP) appelé également « érythème acral » ou encore « érythrodysesthésie palmo-plantaire » est décrit comme un érythème ne touchant que les extrémités, paumes de mains et plantes de pieds, associé à des engourdissements et picotements voire une dysesthésie. L'ampleur de ce syndrome étant fonction de la dose administrée du traitement anticancéreux, cet effet est dit dose-dépendant et peut nécessiter une réévaluation posologique comme prise en charge thérapeutique.

1.1.2. Clinique

Les symptômes décrivant le SMP apparaissent dans les premières semaines suivant le début du traitement. La localisation cutanée est restreinte aux paumes de mains et plantes de pieds ; ce syndrome est toujours bilatéral mais pas forcément symétrique entre le côté droit et gauche/ chaque paire d'extrémités. En outre, dans de très rares cas, peuvent être touchés le cuir chevelu, le cou, la poitrine et le tronc.

Les premiers signes sont des rougeurs au niveau des extrémités mais une paresthésie peut également être ressentie par le patient. Les cas les plus avancés aboutissent à des changements cutanés sévères avec l'apparition de bulles et d'œdèmes, une desquamation et des ulcérations [Figure 66].



Figure 66 - Illustrations cliniques de SMP ; A : main d'un patient traité par 5FU/oxaliplatin ; B : détails de la main du patient précédent ; C : pied du même patient ; D : main d'un patient traité par Docétaxel/Estramustine ; E et F : pied du même patient que précédemment (86).

L'évolution clinique du syndrome main-pied est basée sur la caractérisation de 3 différents grades [Figure 67] élaborés à partir de la classification des toxicités cutanées (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE) [Tableau 7].

Ces critères communs de toxicité (Common Toxicity Criteria CTC) ont été développés par le NCI (National Cancer Institute) ayant comme objectif d'établir un langage standard au niveau international. C'est sur la version n°5 de la classification NCI-CTCAE que je me baserai pour l'élaboration des stades d'évolution des effets indésirables cutanés présentés dans cette thèse.

	Critère NCI – CTCAE	Conséquences sur la vie quotidienne
Grade 1	Modifications cutanées minimales (érythème, œdème ou hyperkératose) ou dermatites légères ; sans douleur	Inconfort au niveau des mains et des pieds ne perturbant pas les activités du quotidien
Grade 2	Modifications cutanées de type desquamation, crevasses, saignements, œdèmes ou hyperkératose ; avec douleur mais sans altération de la fonction	Inconfort perturbant les activités de la vie quotidienne
Grade 3	Modifications cutanées sévères avec desquamation importante, ampoules voire bulles, fissures, œdèmes importants, ulcérations et hyperkératose extrême	Limitation des gestes quotidiens avec incapacité d'exécuter les activités quotidiennes par le patient

Tableau 7 – Grades du syndrome main-pied (87).



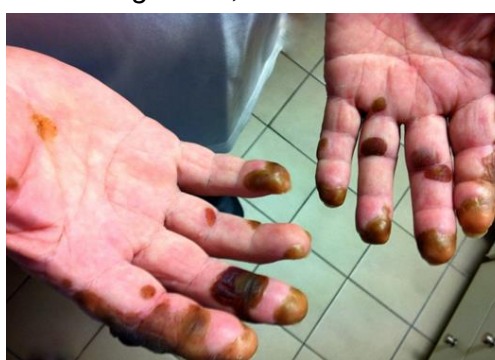
SMP de grade 1, au niveau du pied (88).



SMP de grade 2, au niveau des mains (89).



SMP de grade 3, au niveau de la main (89).



SMP de grade 3, au niveau des mains, avec présence de cloques hémorragiques et lésions nécrotiques, en particulier le long des doigts (90).

Figure 67 - Les différents grades du SMP illustrés par des exemples cliniques.

1.1.3. Etiologies

L'érythème acral est un effet indésirable cutané bien connu et rencontré aussi bien avec des chimiothérapies cytotoxiques qu'avec des thérapies ciblées.

Concernant les chimiothérapies, l'incidence d'apparition du syndrome main-pied varie considérablement d'une molécule à l'autre. Peuvent être citées la capécitabine (XELODA®) (91), la doxorubicine liposomale (CAELYX®) (92), le 5-FU (FLUOROURACILE®), l'association de tégafur et d'uracile (UFT®), la cytarabine (ARACYTINE®) et le docétaxel (TAXOTERE®) comme molécules fréquemment inductrices (89). Par contre, cet effet n'est que ponctuellement rencontré avec les molécules suivantes : l'irinotécan (CAMPTO®), l'hydroxyurée (HYDREA®), le méthotrexate, l'étoposide (CELLTOP® ETOPOPHOS®), le cyclophosphamide (ENDOXAN®), la cisplatine, la vinblastine (VELBE®), la vincristine (ONCOVIN®), la vinorelbine (NAVELBINE®), la bléomycine, le paclitaxel (ABRAXANE®) et la mitoxantrone (NOVANTRONE®) ; et reste très rare avec l'idarubicine (ZAVEDOS®).

Pour les thérapies ciblées, les responsables sont quasiment représentées exclusivement par les molécules à activité anti-angiogénique et/ou à activité inhibitrice de RAF : régorafénib (STIVARGA®), sorafénib (NEXAVAR®), axitinib (INLYTA®), vémurafénib (ZELBORAF®), sunitinib (SUTENT®), pazopanib (VOTRIENT®), dabrafénib (TAFINLAR®) (93) mais aussi dasatinib (SPRYCEL®), vandétanib (CAPRELSA®) et afanitib (GIOTRIF®). L'apparition de cet effet cutané reste beaucoup plus rare avec l'erlotinib (TARCEVA®) (94).

1.1.4. Hand-foot syndrome et Hand-foot reaction

En réalité, le type de réaction obtenue lors d'un syndrome main-pied dépend du médicament anti-cancéreux utilisé. En effet, il est possible de distinguer la réaction retrouvée avec les chimiothérapies cytotoxiques appelée « hand-foot syndrome » (HSF) de la réaction provoquée par les thérapies ciblées et dite « hand-foot reaction » (HSFR). C'est dans la littérature anglo-saxonne que cette différence se retrouve bien marquée.

Toutes les caractéristiques énoncées précédemment telles que la localisation et la bilatéralité des réactions, les symptômes annonciateurs et la douleur ainsi que la dépendance avec la dose et la résolution à l'arrêt du traitement font parties des similitudes décrites entre l'HSF et l'HSFR. Cependant, des différences cliniques sont mises en évidence notamment l'apparition de zones hyperkératosiques bien localisées pour l'HSFR (95) contrairement à un érythème diffus observé dans le HSF (89).

	Hand-foot syndrome	Hand-foot reaction
Délai d'apparition	Entre le 2 ^{ème} et 21 ^{ème} jour suivant le début du traitement Peut se produire jusqu'à 10 mois plus tard	Le plus souvent dans les 6 premières semaines de traitement avec un pic d'apparition lors des 2 premières semaines
Régions touchées	Touche la paume et le dos des mains, la plante des pieds, les zones d'occlusion, de pression et friction	Touche les zones de flexion et pression (bout des doigts, espaces interdigitaux, talons, partie latérale des pieds, articulations...)
Localisation préférentielle	Localisé préférentiellement au niveau des paumes de mains que des plantes de pieds	Affecte les plantes de pieds plus que les paumes des mains
Premiers symptômes	Dysesthésie palmo-plantaire, sensation de picotements	Dysesthésie ou paresthésie caractérisée par des lésions sensibles avec ou sans la présence de cloques
Signes cliniques	Erythème rouge vif diffus et symétrique parfois associé à un œdème bien délimité et des douleurs neuropathiques	Erythème localisé et douloureux accompagné de sensation de brûlure et parfois de prurit, à évolution rapide
Evolution des lésions	Progression possible en cloques avec desquamation, érosion et ulcérations	Evolution des lésions en hyperkératose douloureuse, très caractéristique et visible sur les zones d'appui ou sous forme de bulles hémorragiques
Impact au quotidien	Sévère limitation des activités de la vie quotidienne (conduite, courses, écriture, habillement et lavage)	Impact sur la vie quotidienne comparable mais a tendance à s'atténuer dans le temps, de façon progressive

Tableau 8 – Différences entre HSF et HSFR.

1.2. *Prise en charge*

1.2.1. *Prévention*

En termes de prévention, et avant même de débiter le traitement cytotoxique, notamment par thérapies ciblées, il convient de prendre un rendez-vous chez le podologue afin qu'il puisse identifier les zones hyperkératosiques au niveau des plantes de pieds. Si ces zones sont trop importantes, il peut être nécessaire de les enlever mécaniquement au préalable et de mettre en place, si nécessaire, des

semelles absorbantes à base de gel ou de mousse voire des semelles orthopédiques de décharge.

De même, des callosités présentes au niveau des paumes de mains nécessitent une bonne hydratation quotidienne afin de prévenir l'apparition de lésions caractéristiques du SMP.

Pendant le traitement, des règles préventives sont importantes à tenir et permettent de limiter l'apparition et/ou l'aggravation de syndrome main-pied.

Il s'agit, tout d'abord, de mesures d'hygiène comprenant une toilette biquotidienne adaptée, le séchage sans perturbation au niveau cutané et l'hydratation de la peau.

Pour la toilette, il est recommandé d'utiliser soit un pain surgras indiqué pour sécheresse cutanée sévère soit des gels douches dermatologiques qui nettoient, purifient et permettent de relipider la peau. L'utilisation de produits cosmétiques contenant de l'alcool et du parfum est fortement déconseillée ainsi que l'utilisation du savon de Marseille qui reste un savon irritant et asséchant.

Une fois nettoyée, il convient de sécher correctement la peau c'est-à-dire en tamponnant à l'aide de la serviette, sans exercer de frottement agressif.

L'hydratation de la peau doit se faire fréquemment à l'aide de crèmes émollientes et hydratantes au rythme de deux voire trois fois par jour, sur une peau sèche et préalablement nettoyée, en particulier au niveau des mains et des pieds. Ces dermo-cosmétiques dont il existe plusieurs gammes diverses et variées se trouvent, entre autres, en pharmacie et il est également possible de citer le Dexeryl®, disponible sans prescription médicale obligatoire.

Ensuite, il est recommandé d'éviter ou, dans le meilleur du possible, limiter les frottements au niveau des zones exposées ainsi que toute pression et friction de la peau. Ainsi, le port de chaussures serrantes ou de talons, les bandages, pansements ou bijoux trop serrés, la station debout prolongée, tous sports tels que les randonnées, le jogging et les sports de raquettes, de même que l'utilisation d'outils de bricolage, de jardinage voire de certains instruments de musique sont déconseillés.

Afin de réduire ces frottements, il est possible de porter des chaussettes douces, en coton par exemple, avec des chaussures adaptées assez larges, absorbant les chocs si possible et tout en évitant les matières synthétiques. Il en est de même au niveau des mains pour lesquelles le port de gants en coton pour les activités quotidiennes et de gants en latex pour la vaisselle est recommandé. De plus, il est préférable de laisser les pieds, le plus souvent possible, à l'air libre afin d'éviter la transpiration excessive.

Enfin, l'application de froid peut consister en une mesure préventive. En effet, le froid contracte les petits vaisseaux sanguins et diminuerait ainsi l'exposition locale au cytotoxique. Pour ce faire, l'existence de gants et de pantoufles réfrigérés peut être utile pendant les cures sinon, au domicile, des bains d'eau fraîche des

mains et des pieds seront préconisés comme soulagement dès l'apparition des premiers symptômes. Par voie de conséquence, le contact de la peau avec toute source de chaleur, que ce soit l'eau chaude ou encore le soleil, est à éviter.

1.2.2. Traitement

Le traitement symptomatique du SMP, qu'il soit médicamenteux ou non, a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient et de prévenir l'aggravation des symptômes.

Dans un premier temps, il est primordial de poursuivre les mesures préventives et alors de les rappeler au patient.

Dans un second temps, la prise en charge thérapeutique en elle-même s'effectue en fonction du grade de l'atteinte du SMP. Le traitement des grades 1 et 2 consiste en l'utilisation de soins dermo-cosmétiques et le grade 3 devra être pris en charge suite à un rendez-vous chez l'oncologue voire le dermatologue.

En supplément de l'utilisation des cosmétiques évoqués précédemment, un traitement topique contenant 10% à 30% d'urée ou 2% à 6% d'acide salicylique est indiqué en cas d'hyperkératose. Ces crèmes kératolytiques sont à utiliser sous surveillance médicale.

En cas d'inflammation, un traitement topique par dermocorticoïdes peut être recommandé et sera, dans ce cas, prescrit par le médecin.

Si le traitement mis en place se révèle insuffisant, l'oncologue peut être amené à diminuer les doses voire, en ultime recours, à arrêter le traitement anticancéreux en cas de SMP particulièrement sévère.

L'ajustement des doses du traitement dépend de la sévérité du SMP mais aussi de la fréquence de l'apparition de cette toxicité cutanée [Tableau 9].

Sévérité du SMP	Apparition du SMP	Ajustement d'interruption du traitement	Ajustement du dosage pour le cycle suivant
Grade 1	Pas de modification du traitement cytotoxique		Poursuite à la même dose
Grade 2	1 ^{ère} apparition	Interruption jusqu'à retour au grade 1	Ajustement à 100% de la dose initiale
	2 ^{ème} apparition	Interruption jusqu'à retour au grade 1	Ajustement à 75% de la dose initiale
	3 ^{ème} apparition	Interruption jusqu'à retour au grade 1	Ajustement à 50% de la dose initiale
	4 ^{ème} apparition	Arrêt définitif du traitement	
Grade 3	1 ^{ère} apparition	Interruption jusqu'à retour au grade 1	Ajustement à 75% de la dose initiale
	2 ^{ème} apparition	Interruption jusqu'à retour au grade 1	Ajustement à 50% de la dose initiale
	3 ^{ème} apparition	Arrêt définitif du traitement	

Tableau 9 – Ajustement des doses de traitement en fonction du grade de SMP.

2. Eruptions acnéiformes

2.1. Description

2.1.1. Définition

Les éruptions acnéiformes, dites aussi « folliculites acnéiformes », sont des manifestations dermatologiques très fréquemment rencontrés lors des traitements anti-cancéreux, notamment avec les thérapies ciblées inhibitrices du récepteur de l'EGFR.

D'apparition précoce, elles sont visibles dans la plupart des cas 7 à 10 jours après le début du traitement voire dans les 2 à 3 semaines suivantes (96).

L'intensité de ces éruptions est dose-dépendante et interindividuelle ; de plus, elle tend à s'améliorer spontanément avec le temps.

Néanmoins, il s'agit d'un effet indésirable cutané handicapant et affectant la qualité de vie de par son aspect inesthétique pouvant être ressenti comme invalidant chez certains patients aboutissant ainsi à un impact psychosocial non négligeable.

2.1.2. Clinique

Les éruptions acnéiformes sont cliniquement représentées par des lésions inflammatoires localisées au niveau des follicules pileux associées à des signes fonctionnels tels que prurit, érythème, douleurs, brûlures et une sensation d'inconfort cutané.

Le diagnostic différentiel avec l'acné repose sur l'absence de lésions caractéristiques à l'acné que sont les comédons et les microkystes ainsi que la présence de signes fonctionnels, cités ci-dessus, alors que l'acné est généralement indolore (97).

Les parties du corps les plus touchées sont celles comptant une forte densité de glandes sébacées c'est-à-dire les zones séborrhéiques : la zone T (au niveau du visage), le cuir chevelu, les épaules, le tronc et le dos (98). Les paumes de mains et les plantes de pieds restent épargnés par cette toxicité dermatologique.

Un risque de complication existe lorsque les pustules, initialement stériles, se surinfectent nécessitant un traitement spécifique. Dans la majorité des cas, cette surinfection est due au Staphylocoque doré.

En outre, une hyperpigmentation résiduelle peut s'observer faisant suite aux séquelles post-inflammatoires (96).

Les différents grades sont caractérisés dans la classification des toxicités cutanées (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE) [Tableau 10].

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée
Grade 2	Papules et/ou pustules couvrant de 10 à 30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou une sensibilité cutanée interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne Impact psychosocial
Grade 3	Papules et/ou pustules couvrant plus de 30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou une sensibilité cutanée interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne Surinfection locale 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 une sensibilité cutanée et associées à une surinfection importante nécessitant une antibiothérapie par voie intraveineuse Mise en jeu du pronostic vital
Grade 5	Mort

Tableau 10 – Grades des éruptions acnéiformes (87).



Grade 1 au niveau du torse (98). Grade 2 au niveau du visage (97). Grade 3 au niveau du dos (97).

Figure 68 – Grades 1 à 3 des éruptions acnéiformes illustrés par des exemples cliniques.

2.1.3. Etiologies

L'éruption acnéiforme représente l'effet indésirable cutané le plus fréquent, le plus précoce et le plus impressionnant des inhibiteurs des récepteurs à l'EGF (99), récepteurs ayant toute leur importance dans l'homéostasie des follicules pileux et pilo-sébacé.

En effet, cette toxicité dermatologique apparait chez plus de 50% des patients traités par ces thérapies ciblées comme l'Afatinib (Giotrif®), l'Erlotinib (Tarceva®) (100), le Géfitinib (Iressa®), le Lapatinib (Tyverb®) et le Cétuximab (Erbix®).

En outre, un tiers des patients sous anti-MEK est concerné par ces éruptions acnéiformes qui impliquent bien moins fréquemment les patients sous inhibiteurs de mTor et anti-BRAF (101).

2.2. *Prise en charge*

2.2.1. Prévention

Les mesures dermatologiques préventives ont toute leur importance dans la mesure où le patient doit garder une image positive de lui-même, retentissant sur son moral et sa vie sociale avec un impact sur l'observance des anticancéreux.

Lors de la toilette (bi-)quotidienne, il est préférable d'utiliser des produits d'hygiène doux respectant le pH de la peau, c'est-à-dire un pH aux alentours de 5. Il est alors recommandé des pains surgras ou savons liquides ne contenant ni parfum ni alcool, substances potentiellement responsables d'irritations de la peau tout comme la réalisation de gommages ou de frottements énergiques (qu'ils soient provoqués par un type de gant ou par la serviette lors de l'essuyage).

Le deuxième point important de la prévention consiste en une bonne hydratation de la peau. En effet, l'application d'émollients, d'hydratants et d'apaisants, à raison d'une à deux fois par jour, permet de réduire l'inconfort cutané et de limiter l'inflammation.

2.2.2. Traitement

Des mesures thérapeutiques sont mises en place en fonction de l'intensité des éruptions acnéiformes et la plupart du temps après consultation dermatologique, le but étant de soulager les symptômes mais aussi d'améliorer l'état cutané du patient et ainsi son ressenti psychosocial.

Dans tous les cas, et indépendamment du grade d'évolution, il est primordial de ne pas manipuler les pustules et papules ainsi que d'éviter de les percer. De plus, l'utilisation (bi-)quotidienne d'émollients reste la base thérapeutique.

La prise en charge du grade 1 repose sur l'application d'antibiotiques topiques tels que le peroxyde de benzoyle, le métronidazole et l'érythromycine (99).

De par leurs actions antibactérienne et anti-inflammatoire, l'utilisation de crème à base de cuivre et de zinc peut s'avérer nécessaire sur les lésions très inflammatoires. Sans compter les dermocorticoïdes qui peuvent également trouver leur utilité en privilégiant ceux à activité faible à modérée pour le visage.

Les grades 2 et 3 nécessitent, en plus des antibiotiques locaux, la mise en place d'un traitement par tétracyclines per os correspondant à la prescription de Doxycycline à raison de 100 à 200 mg par jour pendant 4 à 8 semaines (97).

Il est bon de rappeler que l'administration de tétracyclines rend indispensable une photo-protection que ce soit en évitant toute exposition solaire ou en appliquant un protecteur solaire anti-UVA et anti-UVB d'indice 30 minimum, au niveau des zones exposées à la lumière, lors de chaque sortie en extérieur.

A partir du grade 3, l'oncologue peut avoir recours à des modifications posologiques des traitements anticancéreux, sachant qu'une période de 1 à 2 semaines est nécessaire pour une amélioration des éruptions acnéiformes suite à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, une prise en charge psychologique peut s'avérer nécessaire étant donné que cette toxicité cutanée impacte les vies sociale, émotionnelle voire professionnelle des patients atteints.

Quant à l'aspect inesthétique, le « camouflage médical » semble être approprié et surtout apprécié en particulier chez les femmes, mais avec un intérêt non négligeable chez les hommes également.

Ces conseils se basent sur des cosmétiques camouflants, non comédogènes, hypoallergéniques, sans parfum ni extraits de fruits ou de plantes connus comme irritants cutanés [Figure 69].



Figure 69 – Avant (A) et après (B) application de maquillage dit « camouflant » (96).

3. Xérose cutanée et fissures cutanées

3.1. Description

3.1.1. Définition

Communément appelée « peau sèche », la xérose est une sécheresse cutanée excessive pouvant se transformer, par inflammation, en dermatite xérotique.

Ne mettant pas en jeu le pronostic vital du patient, cet effet indésirable cutané est très souvent sous-estimé bien qu'il puisse provoquer de l'inconfort au quotidien jusqu'à en être douloureux pour le patient, limitant alors sa compliance thérapeutique.

Des détériorations progressives de la couche cornée provoquées par les traitements anticancéreux expliqueraient l'altération de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes, pouvant être à l'origine de l'apparition d'une xérose cutanée (102).

D'apparition plutôt tardive, aux alentours des 30 à 60 jours après traitement, la xérose cutanée peut affecter de façon plus importante les patients présentant une fragilité cutanée tels que les patients d'âges extrêmes, les patients de peau atopique et/ou ayant des antécédents d'eczéma ainsi que les patients ayant déjà présenté une xérose suite à un traitement antérieur par cytotoxique (103).

Dans le domaine de l'oncologie, la xérose cutanée constitue la cause principale de prurit, très invalidant dans la vie quotidienne.

Ce prurit pourra être à l'origine d'un risque de surinfection secondaire, principalement bactérienne, par l'intermédiaire de l'apparition d'excoriations cutanées au niveau des lésions de grattage.

3.1.2. Clinique

La xérose cutanée est défini comme une peau d'aspect rugueux au toucher et de ressenti inconfortable accompagnée de sensations de tiraillements et de démangeaisons voire l'apparition de desquamation.

Généralement, elle prédomine au niveau du tronc et des membres [Figure 70] mais peut s'étendre d'avantage avec le temps et ainsi affecter significativement les activités de la vie quotidienne des patients.



Figure 70 – Xérose cutanée au niveau du tronc d'un patient sous Afatinib (104).

En cas de xérose excessive, des fissures cutanées risquent de se former touchant principalement les articulations inter-phalangiennes, la pulpe des doigts, les régions péri-unguéales, la plante des pieds et les talons [Figure 71].



Figure 71 – Fissures cutanées au niveau de la pulpe des doigts et des articulations inter-phalangiennes (98).

Plus ou moins profondes, ces fissures cutanées présentent des bords nets avec gerçures et/ou craquelures hyperalgiques. La douleur provoquée rend difficile la réalisation de tâches quotidiennes, notamment avec des difficultés de préhension et de marche, et altère ainsi la qualité de vie du patient.

De plus, la formation de fissures constitue une porte d'entrée pour certains microorganismes prédisposant aux infections bactériennes secondaires.

Aussi, il est intéressant de noter que la xérose peut également atteindre différentes muqueuses engendrant ainsi des sécheresses vaginale, buccale, nasale et oculaire (98).

La xérose cutanée évolue selon différents grades caractérisés dans la classification des toxicités cutanées (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE) [Tableau 11].

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Xérose recouvrant moins de 10% de la surface corporelle, sans présence d'érythème ni de prurit associé
Grade 2	Xérose recouvrant 10 à 30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit et interférant avec les activités physiques quotidiennes
Grade 3	Xérose recouvrant plus de 30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit et interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Tableau 11 – Grades de la xérose cutanée (87).

3.1.3. Etiologies

Lors des traitements par inhibiteurs du récepteur à l'EGF comme Afatinib (Giotrif®), Erlotinib (Tarceva®) ou encore Géfitinib (Iressa®) (105), la xérose est un symptôme quasi constant apparaissant en quelques semaines. Cette sécheresse cutanée s'observe également avec les anti-BRAF, les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de mTOR.

Quant aux fissures cutanées, elles sont rapportées par les patients sous thérapies ciblées anti-EGFR et anti-BRAF.

3.2. **Prise en charge**

3.2.1. Prévention

Le principal objectif préventif consiste à rétablir une barrière épidermique efficace et d'améliorer ainsi la souplesse et le confort cutanés.

Pour ce faire, des produits d'hygiène et de soin adaptés doivent systématiquement être utilisés dès l'introduction d'un traitement causant une xérose.

Concrètement, il s'agit d'éviter tous produits trop agressifs voire astringents pour la peau comme les savons ou gels douches au pH basique ainsi que les produits dermo-cosmétiques contenant du parfum et/ou des ingrédients irritants voire décapants (103).

Au contraire, des formules relipidantes et non-irritantes telles que les huiles lavantes non parfumées, les pains dermatologiques surgras ou encore des produits sans savon ni parfum, d'un pH proche de 5, de type syndet sont à privilégier.

Le lavage pouvant altérer le film hydrolipidique présent à la surface de la peau et fragiliser ainsi la barrière épidermique, il conviendra également d'éviter les bains trop chauds et trop prolongés, de s'essuyer en se frottant vigoureusement et même de se laver trop fréquemment au profit plutôt d'une douche à l'eau tiède et de s'essuyer en tamponnant la peau délicatement avec une serviette douce.

De même, les atmosphères surchauffées et sèches en hiver, les pièces avec climatiseurs puissants et air très sec en été, l'exposition aux UV, les températures extrêmes et les produits ménagers agressifs tout comme les vêtements en matière synthétique constituent des facteurs de risque de survenue de xérose.

Seront donc préférés les vêtements amples et légers, en coton de préférence, l'utilisation de gants de protection adaptés lors des travaux ménagers manuels (ménage, vaisselle et jardinage par exemples) ainsi que d'une lessive hypoallergénique sans parfum ni tout autre ingrédient irritant.

Le risque de survenue de sécheresses buccale, oculaire et génitale peut être prévenu par l'application d'un stick labial enrichi en Cold Cream, l'utilisation d'un gel buccal humectant, de larmes artificielles (notamment si le patient porte des lentilles de contact) et par un gel génital lubrifiant.

3.2.2. Traitement

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur les émoullients. Par analogie avec les composants lipidiques de la peau, ces produits permettent de maintenir la teneur en eau de la couche cornée limitant ainsi considérablement l'apparition de xérose (106).

Afin d'optimiser leur absorption, l'application sur peau humide, plus particulièrement à la sortie de la douche, est à conseiller.

L'émoullient peut être associé avec des kératolytiques, à concentration les rendant peu agressifs, tels que l'urée, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'oxyde de zinc et le sulfate de cuivre.

Lorsqu'une inflammation se déclenche, que ce soit par eczématisation ou bien une dermatite xérotique, des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte sont nécessaires sur une courte durée.

Dans tous les cas, une xérose de grade 2 ou 3 nécessite généralement une consultation dermatologique.

Concernant le traitement des fissures cutanées, les équipes oncologiques ont recours à différentes prises en charge. Peuvent être citées l'utilisation de topiques émollients de forme galénique grasse, l'application de vaseline officinale sous pansement occlusif et l'utilisation de bandages aux corticostéroïdes ainsi que de pansements hydrocolloïdes au niveau des zones érythémateuses (103).

Cependant, le cyanoacrylate sous forme liquide reste la substance la plus efficace pour traiter une fissure cutanée. Il s'agit de colles cutanées pour suture telles que Dermabond®, Liquiband® ou Leukosan®. En obstruant les fissures, l'objectif est double : la diminution des douleurs provoquées et l'amoindrissement du risque de surinfection secondaire des plaies.

Dans le cas où les fissures touchent le talon, une prise en charge podologique est fortement recommandée afin de compléter le traitement par une érosion mécanique de l'hyperkératose associée.

Pour finir, un traitement par antibiotiques oraux peut s'avérer nécessaire en cas de surinfection malgré les traitements topiques mis en place.

4. Lésions hyperkératosiques

4.1. Description

4.1.1. Définition

Les lésions hyperkératosiques correspondent à des effets indésirables fréquemment rencontrés chez les patients sous inhibiteurs sélectifs de BRAF et pouvant parfois être responsables de toxicité cutanée très sévère voire de malignité.

D'apparition plutôt précoce suite à la mise en place du traitement, ce phénomène d'hyperkératose pourrait être lié à l'inhibition thérapeutique de BRAF qui entraînerait paradoxalement une activation de la voie de signalisation MAP kinase dans les kératinocytes. Cette hypothèse est appuyée par la diminution de ce phénomène lors de bithérapie comportant un inhibiteur de MEK atténuant probablement cet effet (86).

4.1.2. Clinique

De présentation clinique variée, les lésions hyperkératosiques peuvent se manifester sous forme de kératose pilaire ou de lésions kystiques bénignes mais aussi présenter des signes de malignité : des kérato-acanthomes ou des carcinomes épidermoïdes, en passant par des lésions dites « intermédiaires » que sont les papillomes verruqueux.

Centrée sur le follicule pileux, la kératose pilaire est la conséquence d'une hyperkératose de l'infundibulum rendant impossible la sortie du poil par le follicule pileux, aboutissant alors à une obstruction de ce follicule.

Cette éruption hyperkératosique donne à la peau un aspect rugueux [Figure 72] et prédomine sur les faces d'extension des membres supérieurs et inférieurs ainsi que l'ensemble du tronc, le visage restant le plus souvent épargné.

Retrouvée chez plus d'un tiers des patients, cette toxicité cutanée apparaît dès le premier mois de traitement. Souvent associée à un prurit, la kératose pilaire est jugée disgracieuse plutôt qu'handicapante en soi.

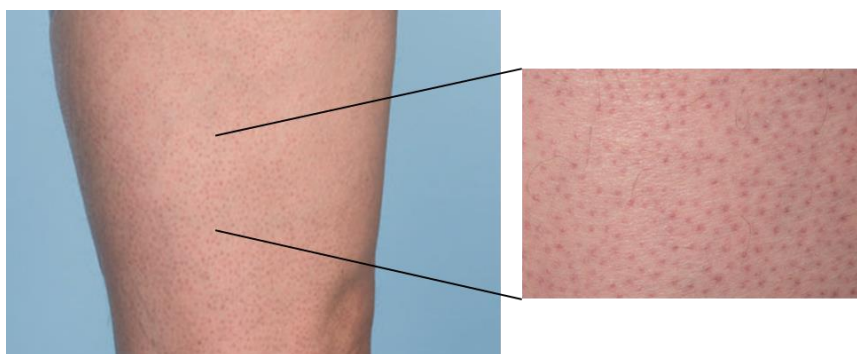


Figure 72 – Kératose pilaire au niveau du membre inférieur (107).

Les lésions kystiques sont, quant à elles, localisées préférentiellement au niveau du visage. Elles sont représentées par des microkystes comparables aux kystes miliaires et peuvent, de manière occasionnelle, évoluer en lésions nodulo-kystiques.

Fréquemment décrits chez les patients sous Vémurafénib ou Dabrafénib, les papillomes cutanés se manifestent dès les premières semaines de traitement. Malgré une prédominance faciale, tout le tronc est également concerné par l'apparition de ces lésions de quelques millimètres de diamètre, d'aspect verruqueux et parfois multiples [Figure 73].

Considéré comme une présentation clinique précoce au développement de carcinomes épidermoïdes induits par ces thérapies, la découverte de papillomes verruqueux chez un patient doit imposer une surveillance accrue, notamment à travers la recherche de lésions malignes associées.

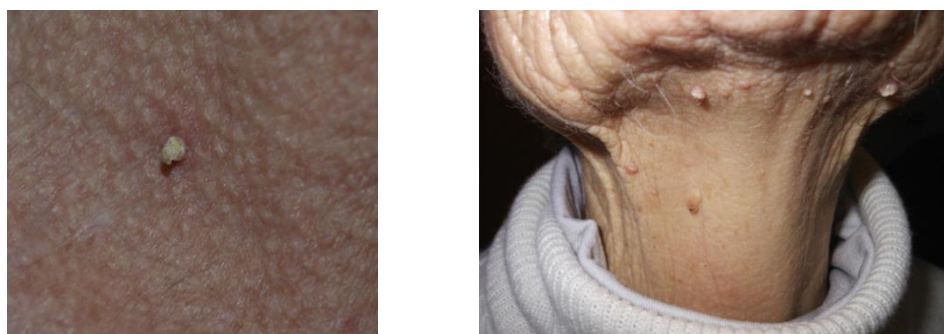


Figure 73 – Papillomes verruqueux faciaux (86).

Arrivent ensuite les formes malignes comprenant les kérato-acanthomes, des lésions hyperkératosiques de malignité dite plutôt « intermédiaire » [Figure 74] et les carcinomes épidermoïdes considérés comme de véritables cancers cutanés épithéliaux [Figure 75].

Jusqu'à 20% des patients traités par inhibiteurs de BRAF peuvent subir ces effets indésirables cutanés malins dans les 6 à 18 semaines après l'initiation thérapeutique.



Figure 74 – Kérato-acanthomes au niveau du bras et du tronc (86).



Figure 75 – Carcinomes épidermoïdes (107).

4.1.3. Etiologies

L'apparition de lésions hyperkératosiques est un effet de classe s'observant exclusivement avec les inhibiteurs de BRAF soit le Vémurafénib (Zelboraf®) (108) et le Dabrafénib (Tafinlar®) (109) mais également le Sorafénib (Nexavar®) (110).

4.2. Prise en charge

4.2.1. Prévention

Aucune prévention n'est recommandée dans le sens où le développement de ces lésions hyperkératosiques, quelles qu'elles soient, ne peut être évité que par l'absence de traitement par inhibiteurs de BRAF.

Par ailleurs, il semblerait que l'association à un inhibiteur de MEK tel le Tramatinib réduirait le risque d'apparition de ces lésions (86).

Cependant, un suivi dermatologique mensuel reste nécessaire afin de diagnostiquer la kératose pilaire et les lésions kystiques, surveiller l'évolution des papillomes verruqueux et prendre en charge les éventuels kérato-acanthomes et carcinomes épidermoïdes.

4.2.2. Traitement

La kératose pilaire et les lésions kystiques ne sont habituellement pas prises en charge. Toutes les deux bénignes, ces lésions régressent suite à l'arrêt du traitement mais peuvent être traitées, à la demande du patient, pour une raison esthétique.

Dans ce cas, l'application d'émollients pouvant être associés à des actifs kératolytiques tels que l'acide salicylique, l'urée ou encore le lactate d'ammonium est préconisée en cas de kératose pilaire. Un traitement local à base d'acide rétinoïque ou d'adapalène est recommandé pour les lésions kystiques faciales.

Le traitement des papillomes verruqueux repose sur la cryothérapie par azote liquide. Toutefois, la différenciation clinique entre ces lésions bénignes et des formes malignes étant difficile, une vérification histologique peut s'avérer nécessaire.

Quant aux kérato-acanthomes et aux carcinomes épidermoïdes, l'exérèse chirurgicale de ces lésions est primordiale même si parfois limitée par la localisation ou par une progression trop rapide de ces tumeurs (107).

5. Photosensibilité

5.1. Description

5.1.1. Définition

La photosensibilité est une hypersensibilité ressentie lors d'une exposition au soleil, et plus particulièrement aux UVA. Plutôt insidieuse, la manifestation de cet effet peut apparaître lors d'une exposition solaire, y compris par temps nuageux, mais encore indirectement : par réflexion des rayons UV sur le sable et l'eau, à l'ombre également ou même à travers les fenêtres de maison et les vitres de voiture

Les réactions de photosensibilité sont de type « photo-toxicité » plutôt que « photo-allergie ».

5.1.2. Clinique

Survenant après quelques minutes voire quelques heures d'exposition solaire, la photosensibilité correspond à des réactions cutanées d'aspect « coup de soleil » exagéré.

Cette photo-toxicité consiste en une exagération de la réponse cutanée normale aux rayons UV accompagnée d'érythèmes et d'oedèmes voire une sensation de brûlure et des douleurs cutanées [Figure 76].

Dans la plupart des cas, elle s'estompe et évolue favorablement en quelques semaines. Cependant, une hyperpigmentation cutanée secondaire peut subsister et des cas bien plus sévères peuvent se manifester par des érythèmes avec décollement bulleux, une desquamation et la présence de signes généraux (111).

Les zones concernées par ces réactions photo-toxiques correspondent aux zones photo-exposées [Figure 76] comme le visage, le décolleté, la nuque, le dos des mains voire les avant-bras et possiblement la majeure partie du corps en période estivale.



Figure 76 – Réactions de photosensibilité au niveau des zones photo-exposées d'un patient sous Vandétanib (112).

Exceptionnellement, un phénomène dit « UV recall » peut se produire chez certains patients et sous certaines conditions. Egalement qualifié de « phénomène de réactivation » ou « photo-réactivation » dans la littérature scientifique, il a été décrit, tout d'abord, avec le Méthotrexate puis ensuite avec les taxanes, l'étoposide et le cyclophosphamide (113).

L'apparition se présente chez des patients victimes de coups de soleil dans les jours suivants l'administration d'une chimiothérapie inductrice de photosensibilité et chez qui, sans nouvelle exposition solaire, resurgissent au niveau de ces mêmes zones de nouveaux érythèmes solaires, les précédents ayant guéris entre-temps, voire des réactions cutanées plus sévères.

5.1.3. Etiologies

Différentes molécules de chimiothérapie sont inductrices de réactions phototoxiques, en voici une liste non exhaustive : 5FU, Bléomycine, Busulfan, Capécitabine, Cyclophosphamide, Dacarbazine, Daunorubicine, Doxorubicine, Hydroxyurée, Méthotrexate, Procarbazine, Thiotépa et Vinblastine (114).

Certaines thérapies ciblées sont également responsables de photosensibilité, citons, à titre d'exemples, Vandétanib (Caprelsa®), Vémurafénib (Zelboraf®), les inhibiteurs PI3K et les inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL tels que l'Imatinib (Glivec®) et Dasatinib (Sprycel®) (115).

5.2. **Prise en charge**

5.2.1. Prévention

En prévention des réactions de photosensibilité, une photo-protection est indispensable. Elle doit être initiée dès la première prise et jusqu'à un an après la fin du traitement.

La meilleure photo-protection est l'absence totale d'exposition solaire mais reste difficilement envisageable quotidiennement. De ce fait, des règles de protection solaire sont à respecter et de nouvelles habitudes concernant l'exposition aux UV sont à prendre.

Premièrement, chaque exposition directe ou indirecte au soleil et chaque sortie en extérieur imposent l'application, de façon homogène et généreuse, d'un photo-protecteur d'indice élevé (SPF 50+) contenant des filtres anti-UVA et anti-UVB. L'état cutané étant fragilisé au cours de traitements anticancéreux, il est recommandé de privilégier des produits solaires hypoallergéniques, sans parfum, de préférence pour peaux sensibles et si possible, résistants à l'eau et à la transpiration.

La technique d'application de ces crèmes solaires voit aussi toute son importance dans la photo-protection. Elle doit se réaliser 20 à 30 minutes avant toute exposition au soleil, doit être renouvelée toutes les deux heures mais également après chaque baignade ou en cas de transpiration excessive et doit se faire sur l'ensemble des zones photo-exposées, sans oublier le cou et la nuque, les oreilles et les lèvres, les paumes et dos des mains, les plantes des pieds voire le cuir chevelu si nécessaire.

Deuxièmement, toute exposition solaire doit être de durée la plus courte possible, en évitant les heures durant lesquelles le soleil est à son zénith et en recherchant au maximum l'ombre.

Le choix des vêtements peut s'avérer important dans cette prévention puisque certains d'entre eux constituent une barrière efficace contre le rayonnement solaire, tels qu'un maillot à longues manches sur un pantalon, en favorisant les couleurs foncées qui absorbent d'avantage les rayons UV. De plus, le port de lunettes de soleil protège les yeux de la lumière ultraviolette.

Pour finir, il peut être nécessaire de faire le point sur les autres traitements, potentiellement molécules photosensibilisantes, que peut prendre le patient pour d'autres pathologies. Doivent nous alerter les anti-inflammatoires non stéroïdiens en usage cutané (Kétoprofène et Diclofénac), certains diurétiques (Hydrochlorothiazide et Furosémide), les antibiotiques tels que les tétracyclines et les fluoroquinolones ou encore les rétinoïdes (isotrétinoïne) par exemples.

5.2.2. Traitement

La mise en place d'une thérapeutique adaptée est fonction des symptômes et de la profondeur de la brûlure.

En cas de signes cliniques bénins, des soins locaux, des dermocorticoïdes et l'utilisation d'antihistaminiques oraux permettent de soulager le patient (112).

La présence de symptômes plus graves ou de signes d'aggravation nécessitent une consultation médicale voire une orientation vers un dermatologue. Selon l'étendue des lésions et la présence de décollements bulleux, l'oncologue peut décider d'une diminution posologique ou d'un arrêt du traitement anticancéreux.

6. Troubles de la pigmentation

6.1. Description

6.1.1. Définition

Les troubles de la pigmentation apparaissent progressivement après plusieurs cycles de chimiothérapie et régressent lentement à l'arrêt du traitement.

Ils se développent au niveau cutané et au niveau des muqueuses sans oublier les phanères (ongles et cheveux) dont la description ne sera pas évoquée ici.

Ces modifications de pigmentation ne sont pas spécifiques de la thérapie anticancéreuse dans le sens où une même manifestation clinique peut résulter de chimiothérapie distincte et inversement, un même traitement peut induire plusieurs aspects cliniques pigmentaires.

Elles concernent tous les phototypes de peau même si elles sont plus fréquentes chez les patients de phototype foncé.

Le préjudice causé étant avant tout d'ordre esthétique, l'arrêt du traitement ou la réduction posologique ne seront pas envisagés lors de la présentation de cet effet.

6.1.2. Clinique

Cliniquement, se rencontrent majoritairement des hyperpigmentations, y compris quelques tableaux caractéristiques, mais également des hypopigmentations.

✚ Les hyperpigmentations

Qu'elles soient diffuses ou localisées, les hyperpigmentations se retrouvent préférentiellement au niveau des zones d'appui, de flexion et/ou de microtraumatismes répétés telles que les coudes et genoux [Figure 7], la région palmo-plantaire ainsi qu'au niveau des grands plis axillaires et inguinaux.



Figure 77 - Hyperpigmentation au niveau du coude chez une patiente sous doxorubicine liposomale pégylée (114).

Elles peuvent aussi apparaître en regard d'anciennes cicatrices et également au niveau des zones d'occlusion dont les sites de Port-à-Cath® et suite à la pose de pansements occlusifs [Figure 78] et même d'électrodes pour ECG à titre d'exemples.



Figure 78 - Hyperpigmentations au niveau du bras, apparues sous pansements, pendant un traitement associant capécitabine et cyclophosphamide (114).

Les hyperpigmentations sont généralement pigmentées d'emblée ; toutefois, certaines succèdent à une phase érythémateuse évoquant plutôt une pigmentation post-inflammatoire. C'est le cas lors des pigmentations secondaires à une éruption acnéiforme ou lors d'un syndrome mains-pieds par exemples mais également suite au phénomène de « radiation recall » ou même après une phototoxicité voire une extravasation d'un médicament administré par voie intraveineuse.

Malgré sa survenue rare, une hyperpigmentation de la muqueuse orale est possible même si ces lésions passent, pour la plupart du temps, inaperçues. D'aspect brun, par moment bleuté, elles peuvent être induites par l'apparition de mucites [Figure 79].

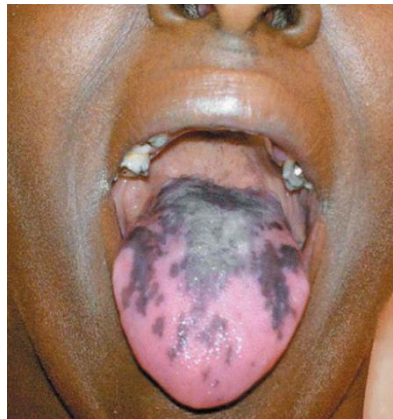


Figure 79 - Hyperpigmentation au niveau de la langue d'un patient traité par chimiothérapie associant la doxorubicine, le cyclophosphamide et le paclitaxel (116).

✚ Les hyperpigmentations caractéristiques

- Hyperpigmentation flagellée à la bléomycine

Relativement fréquente, cette hyperpigmentation est pathognomonique à la Bléomycine et caractéristique de par son aspect linéaire donnant une distribution flagellée [Figure 80]. D'une manière générale, elle prédomine sur le tronc et les membres ainsi qu'au niveau des zones de pression et de traumatisme.

Contrairement à la fibrose pulmonaire induite par cette même molécule, l'hyperpigmentation flagellée n'est pas dose-dépendante mais très évocatrice à des doses voquée à des doses de bléomycine supérieures à 100 U (117).

Initialement inflammatoires ou érythémateuses, inconstamment accompagnées d'un prurit, ces lésions peuvent régresser en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. Toutefois, elles laissent place à des lésions pigmentées, de même distribution, post-inflammatoires et persistantes jusqu'à plusieurs mois voire plusieurs années.



Figure 80 - Hyperpigmentation flagellée sous bléomycine (114).

- Hyperpigmentation supra-veineuse serpigineuse

Très rare, l'hyperpigmentation supra-veineuse serpigineuse n'apparaît qu'après l'administration de chimiothérapie par voie intraveineuse. Elle a été décrite, en premier lieu, avec le 5 FU mais est rapportée depuis avec d'autres molécules anticancéreuses dont la vinorelbine, le docétaxel, la doxorubicine et le cisplatine. L'association avec le cyclophosphamide retrouvée dans les poly-chimiothérapies telles que les protocoles CHOP et FEC potentialise la survenue de cet effet.

A l'image de l'hyperpigmentation flagellée, les lésions peuvent être d'origine érythémateuse durant quelques jours, et parfois même associées de prurit voire de brûlures. Ces lésions présentent une caractéristique clinique débutant au niveau du site d'injection et remontant de façon progressive et centripète en quelques jours, tout en suivant le réseau veineux superficiel sous-jacent [Figure 81].

Cette présentation particulière lui donne son nom de « hyperpigmentation supra-veineuse serpigineuse ».



Figure 81 - Hyperpigmentation supra-veineuse serpigineuse chez un patient traité par chimiothérapie associant cisplatine et fluorouracile (118).

- Nævus éruptif

L'apparition de nævi éruptifs peut survenir lors de chimiothérapie sous capécitabine, doxorubicine, fluorouracile, méthotrexate ou des inhibiteurs de RAF tels que sorafénib, vémurafénib et dabrafénib.

Il s'agit de macules pigmentées présentant des contours réguliers et mesurant quelques millimètres qui prédominent nettement dans la région palmo-plantaire tout en étant présentes au niveau du tronc et des membres [Figure 82].

Quelques mois après l'arrêt du traitement, ces lésions régressent spontanément de façon progressive. Toutefois, une surveillance dermatologique est préconisée chez ces patients, aussi bien régulièrement qu'au long terme.



Figure 82 - Naevi éruptifs chez un patient sous Sorafénib (119).

- « Blue dots » et Vandétanib

Touchant jusqu'à 20% des patients sous Vandétanib, les blue dots sont caractérisés par des lésions pigmentées de quelques millimètres sous la forme de macules bleues grisâtres/gris bleuté [Figure 83].

Elles apparaissent préférentiellement sur le visage et le tronc, au niveau de régions périfolliculaires, sur des zones initialement concernées par une réaction de photosensibilisation voire sur d'anciennes cicatrices.



Figure 83 - Présence de « blue dots » sur le visage d'une patiente traitée par vandétanib (115).

- Erythème pigmenté fixe

Décrit très rarement, l'érythème pigmenté fixe survient dans les heures suivant l'injection de chimiothérapie comme le paclitaxel (Taxol®), le docétaxel (Taxotère®) ou le Topotécan (Hycantin®).

Quelques signes fonctionnels au niveau de la zone d'injection, de type prurit, picotements et brûlures, peuvent se manifester avant le développement d'une plaque érythémateuse, bien limitée, plutôt sensible et œdémateuse.

Ces lésions localisées au niveau des avant-bras évoluent ensuite vers une hyperpigmentation pour finalement disparaître en plusieurs semaines, et ce malgré la poursuite du traitement si nécessaire.

✚ Les hypopigmentations

Plus de 40% des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase sont concernés par l'apparition de lésions hypo-pigmentées, qu'elles soient localisées ou plus étendues [Figure 84]. Cette hypopigmentation est capable d'atteindre les muqueuses dont notamment la muqueuse buccale.

Comparativement aux hyperpigmentations, ces lésions peuvent se développer plusieurs mois après le début du traitement et régressent avec le temps.

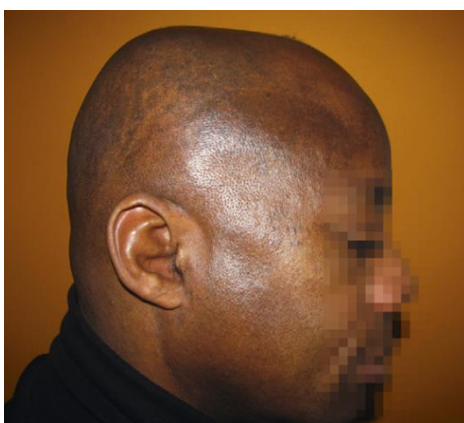


Figure 84 - Lésions d'hypo-pigmentation au niveau du crâne d'un patient sous imatinib (115).

Aussi, il existe des dépigmentations pouvant se manifester sous traitement par anticorps anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PD-L1. Ces lésions sont appelées réactions vitiligoïdes par similitude avec le vitiligo, maladie auto-immune provoquant des dépigmentations localisées de la peau [Figure 85].



Figure 85 - Réaction vitiligoïde chez un patient traité par anti-PD1 (115).

6.1.3. Etiologies

Les hyperpigmentations sont induites principalement par les molécules citées ci-après : 5FU, Bléomycine, Busulfan, Capécitabine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Daunorubicine, Docétaxel, Doxorubicine et la Doxorubicine liposomale, Fotémustine, Hydroxyurée, Ifosfamide, Paclitaxel, Tégafur, Thiotépa, Topotécan et Vinorelbine (120).

Le Vandétanib (Caprelsa®) est particulièrement responsable de l'apparition des « blue dots », la formation de naevus éruptifs est provoquée par les inhibiteurs RAF (Sorafénib (Nexavar®), Vémurafénib (Zelboraf®) et Dabrafénib (Tafinlar®)) et des réactions vitiligoïdes sont observées avec les anti-CTLA4 ou PD1.

Quant aux hypopigmentations, elles se rencontrent avec les inhibiteurs de protéines kinases des facteurs de croissance tels qu'Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Sunitinib et Pazopanib et également l'Ipilimumab (115).

Le tégument est généralement atteint par ces lésions hypo-pigmentées, qu'elles soient localisées ou secondairement plus étendues.

6.2. **Prise en charge**

Il n'existe pas de prévention à proprement parlé afin de réduire le risque d'apparition de troubles de la pigmentation.

Toutefois, informer le patient de ce risque est primordial et lui permet de mettre en place des mesures de photo-protection appropriées, notamment en cas de lésions photo-distribuées.

De plus, il est tout aussi important de prendre en charge les éruptions acnéiformes, les syndromes mains-pieds et les réactions de phototoxicité pouvant secondairement provoquer l'apparition de troubles pigmentaires.

Enfin, en cas de lésions impactant l'esthétisme du patient, une prise en charge par laser pourrait être proposée.

7. **Mucites**

7.1. **Description**

7.1.1. Définition

Décrites comme l'un des principaux « fardeaux de la maladie cancéreuse », les mucites sont des phénomènes inflammatoires pouvant se développer de la bouche à l'anus, sur l'ensemble de la muqueuse du tractus digestif.

Relativement fréquentes, elles peuvent correspondre à un simple érythème jusqu'à évoluer en nécrose de la muqueuse entraînant à la fois un retentissement majeur sur l'alimentation, de par la gêne fonctionnelle induite, ainsi qu'une altération de la qualité de vie provoquée notamment par la douleur ressentie.

Différents critères permettent de caractériser les grades de mucites tel que le décrit la classification des toxicités (CTCAE).

	Critère NCI – CTCAE	Conséquences sur la vie quotidienne
Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers tels que érythème de la muqueuse	Ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Douleur modérée ou ulcérations isolées	N'interférant pas avec la prise alimentaire orale mais adaptation du régime alimentaire
Grade 3	Ulcérations confluentes, saignements Douleur sévère	Interférant avec la prise alimentaire orale
Grade 4	Nécrose, hémorragie spontanée Mise en jeu du pronostic vital	Nécessitant une prise en charge en urgence : alimentation entérale ou parentérale
Grade 5	Décès	Décès

Tableau 12 – Grades des mucites (87).

7.1.2. Clinique

Les mucites chimio-induites apparaissent dès les premiers cycles de chimiothérapie. Des ulcères inflammatoires se forment, initialement bien délimités et pouvant devenir par la suite plus diffusés et profondes, parfois même pseudomembraneuses.

Ces lésions sont préférentiellement localisées sur la muqueuse dite « non kératinisée », il s'agit alors des faces ventrales et latérales de la langue, du plancher buccal, du palais mou et de la muqueuse jugale. Toutefois, si le protocole de chimiothérapie est associé à de la radiothérapie, les muqueuses kératinisées peuvent être également touchées (face dorsale de la langue, palais dur et les gencives).



Figure 86 - Ulcération labiale isolée - Mucite avec ulcérations de la muqueuse jugale (121).

Concernant les mucites induites par les thérapies ciblées, leurs lésions sont généralement plus limitées et prennent plutôt la forme d'ulcérations aphtoïdes assez évocatrices.

En effet, il est possible de citer les lésions lichénoïdes, caractéristiques de l'Imatinib même si elles restent rares et la stomatite mIAS (mTOR Inhibitor-Associated Stomatitis) définie par une inflammation de la muqueuse buccale plus ou moins associée à une perte de goût et provoquée par les inhibiteurs de mTOR.



Figure 87 - Lésion lichénoïde jugale sous Imatinib (121).



Figure 88 - Ulcérations aphtoïdes sous inhibiteur mTOR (121).

L'apparition de mucites cause une altération fonctionnelle limitant l'alimentation et même, par moment, l'élocution. Aussi, une sécheresse endobuccale appelée « xérostomie » ainsi que des modifications du goût dits « dysgueusie » sont fréquemment présents, ce qui impose aux professionnels de santé d'évaluer systématiquement l'état nutritionnel du patient, d'autant plus en cas de symptômes digestifs associés tels que les diarrhées et vomissements (122).

En cas d'absence de prise en charge optimale, des complications de deux types peuvent survenir : des surinfections bactériennes, virales ou mycosiques ainsi que des saignements pouvant se transformer en hémorragie en cas de thrombopénie chimio-induite associée.

Enfin, et d'une manière générale, les mucites cicatrisent spontanément et progressivement à l'arrêt des traitements anticancéreux.

7.1.3. Etiologies

Les mucites sont retrouvées dans 10 à 50% des cas sous chimiothérapies conventionnelles parmi lesquelles peuvent être citées les molécules suivantes : fluorouracile, doxorubicine, bléomycine, méthotrexate, cisplatine, cytarabine, topotécan, irinotécan, cyclophosphamide, docétaxel, paclitaxel, vincristine, étoposide, dactinomycine, vinblastine, hydroxyurée entre autres...

De plus, il faut noter que l'association de la radiothérapie majeure significativement l'incidence et l'intensité des mucites, notamment dans les cancers ORL où l'on retrouve quasiment 100% des patients atteints.

Quant aux thérapies ciblées, les mucites peuvent être induites par :

- les inhibiteurs à l'EGF-R dont le cétuximab dans 10 à 36% des cas (voire même 95% des cas si association à la radiothérapie dans les cancers ORL) mais également sous erlotinib, géfinitib, panitumumab, pertuzumab, afatinib et lapatinib ;
- les inhibiteurs de protéine kinase dont le sunitinib dans 20 à 38% des cas mais aussi pazopanib, soréfanib, imatinib, axitinib et régorafénib ;
- et les inhibiteurs de mTOR dans plus de 40% des cas avec évérolimus et temsirolimus.

7.2. **Prise en charge**

7.2.1. Prévention

Une fois de plus, la prévention joue un rôle primordial afin de limiter voire retarder l'apparition de mucites. Cela passe par la réalisation d'un bilan bucco-dentaire avant toute instauration d'anticancéreux avec, si besoin, une remise en état de la cavité buccale ainsi que l'éradication de potentiels foyers buccodentaires et, par la suite, des suivis odontologiques réguliers.

Sont également nécessaires le respect de mesures d'hygiène bucco-dentaire très rigoureuses et l'éducation alimentaire du patient à travers laquelle l'équipe de diététique trouve toute son utilité.

Ces règles d'hygiène reposent sur un brossage des dents se devant être doux et minutieux, à l'aide d'une brosse à dents souple voire très souple et de dentifrice non mentholé. Ce brossage s'effectue depuis la gencive vers les dents, 3 fois par jour ou plutôt après chaque repas et se termine par un rinçage de la bouche. L'utilisation de bains de bouche sans alcool et non agressif pour la muqueuse buccale est préconisée plusieurs fois par jour. Le bicarbonate de sodium à 1,4% est le plus recommandé en tant que bain de bouche préventif. Il convient de rappeler que les bains de bouche antiseptiques ou antifongiques sont à proscrire en prévention (122).

Concernant les mesures diététiques, il est important d'éviter tous aliments trop chauds, acides, épicés voire potentiellement blessants et/ou irritants au niveau buccal. De même, le tabac et l'alcool sont à arrêter, et d'une manière générale dès que le diagnostic de cancer est posé.

Par contre, sont conseillées toutes boissons fraîches et/ou pétillantes (voire les eaux gélifiées si troubles de la déglutition) ainsi que les sorbets et fruits frais, notamment kiwi ou ananas congelés.

L'utilisation de gommes à mâcher et de bâtonnets glycérinés neutres, le fait de sucer des glaçons, aromatisés ou non, et les salives artificielles permettent de stimuler la production de salive en cas d'hyposialie.

L'éducation alimentaire nécessite la prise en charge par des diététiciennes ayant également un rôle important à jouer dans la prévention de la dénutrition (123) ; en effet, toute perte de poids considérée comme importante (c'est-à-dire une perte de plus de 15% du poids initial) altère le pronostic vital du patient et ce, indépendamment de la maladie tumorale.

Si le patient présente un cancer des voies aéro-digestives supérieures, il sera d'emblée envisager la pose d'une gastrostomie d'alimentation.

7.2.2. Traitement

La prise en charge thérapeutique des mucites est dépendante de son grade d'atteinte clinique.

Une mucite de grade 1 nécessite la prise d'antalgiques de palier I voire II en fonction de la douleur ressentie ainsi que le recours à des glaces pour apaiser l'état inflammatoire buccal et continuer l'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium.

Un grade 2 reprend le traitement précédent auquel s'ajoute l'utilisation de lidocaïne comme anesthésique local :

- soit par badigeonnage des lésions avec des compresses de lidocaïne visqueuse à 2%
- soit par mélange au bain de bouche avec la méthylprednisolone et de la lidocaïne à 1%
- soit par application de crème buccale à base de lidocaïne à 1% ou 2%

Une mucite de grade 3 avec une douleur alors plus intense oblige la prise d'antalgiques de paliers III et l'utilisation de lidocaïne en local. Des bains de bouche à base de sucralfate peuvent être préconisés mais ne seront pas recommandés pour les cancers des voies aérodigestives supérieures.

A ce stade clinique, la mise en place d'une alimentation artificielle soit par gastrostomie soit par sonde nasogastrique est à aborder avec le patient.

Le grade 4 reprend les mêmes précautions et thérapeutiques que pour les mucites de grade 3, tout en augmentant la fréquence des soins locaux. Le patient passe en discussion lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans le but d'établir, au cas par cas, un traitement plus spécifique de la douleur et l'évaluation d'une alimentation artificielle (124).

Il faut noter qu'il est parfois nécessaire de stopper toute alimentation orale pour privilégier une alimentation par gastrostomie ou par voie parentérale, notamment dans les cancers ORL.

De plus, la prise en charge de l'analgésie en locale ou par des antalgiques systémiques morphiniques est tout à fait cruciale afin d'éviter une dénutrition associée.

Ne mettant pas directement en jeu le pronostic vital, la toxicité cutanée est souvent sous-estimée et considérée comme peu grave. De par leurs caractères visibles (parfois seule marque extérieure de la maladie), les effets cutanéomuqueux peuvent générer un impact physique ainsi que psychologique souvent irrationnel à l'origine d'une non-adhésion thérapeutique. Néanmoins, cette inobservance a un coût humain, et financier pour la société, à ne pas écarter.

Bien que le pharmacien se trouve en fin du parcours de consultation, il se trouve en première ligne pour veiller et détecter les effets induits par les traitements anticancéreux afin de communiquer l'information à l'équipe médicale.

Par conséquent, nous avons souhaité répertorier les retours d'expériences de prise en charge des EICM des patients par nos confrères pharmaciens. Enfin, nous concluons par un récapitulatif de la conduite à suivre pour optimiser cette prise en charge.

3^{EME} PARTIE : LE PATIENT ATTEINT DE CANCER A L'OFFICINE

I. Etude du questionnaire

1. Introduction

La création de postes de pharmaciens cliniciens a profondément modifié la perception de notre travail par les patients et professionnels de santé renforçant le lien unissant les pratiques hospitalières et ambulatoires. La conciliation médicamenteuse et les entretiens pharmaceutiques sont entre autres le fruit de cette coordination pluridisciplinaire.

Cependant, la prise en charge des patients atteints de cancer reste majoritairement hospitalière, le pharmacien d'officine étant bien souvent évincé limitant une prise en charge optimale en ville de ces patients. En témoignent les études mesurant les interventions pharmaceutiques uniquement dans ce secteur (125) (126) (127) et démontrant l'intérêt de la surveillance par le clinicien qui détecte de nombreuses interactions médicamenteuses méconnus des prescripteurs (126). Notons également l'impact financier conséquent pour le système de santé dans lequel chaque euro investi dans cette activité rapporte 3,7 fois plus à la collectivité (125).

Bien qu'il soit difficile d'évaluer le gain financier au sein d'une officine pour une telle prise en charge, les bénéfices obtenus sont tout autre : l'adhésion thérapeutique (3) et la prise en charge des effets indésirables, bien souvent minimisés d'ailleurs mais altérant fortement la qualité de vie, sont autant de points que le pharmacien officinal se doit d'aborder avec son patient afin d'optimiser ses traitements.

Dans le but d'évaluer la prise en charge des Effets Indésirables Cutanéomuqueux (EICM) chez nos patients, nous avons effectué une étude prospective non randomisée.

Les objectifs étaient multiples : l'évaluation de la survenue de ces EICM chez les patients traités par anticancéreux afin de mettre en évidence leurs fréquences d'apparition non négligeables et, ensuite, le recensement des informations reçues et l'analyse des attentes et besoins de ces patients concernant les EICM, en particulier.

2. Matériel et méthodes

2.1. *Elaboration du questionnaire et diffusion*

Le questionnaire anonyme a été élaboré lors de mon stage hospitalier de 5^{ème} année au laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier d'ARMENTIERES en Septembre 2019 avec la concertation du Dr SALAMEH, oncologue au CH d'ARMENTIERES.

Il comporte 4 grandes parties : la première regroupe les informations épidémiologiques des patients, la seconde porte sur les informations communiquées à ces patients au sujet des EICM ainsi que les données de survenue de ces effets. Enfin, la dernière partie concerne leurs prises en charge par nos confrères pharmaciens [Annexe 2].

Le questionnaire a été diffusé sur le réseau social Facebook du 12 Octobre au 12 Décembre 2019 via 7 groupes de patients.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes de plus de 18 ans atteints d'un cancer actuellement traités par chimiothérapies, thérapies ciblées ou immunothérapie.

A l'issue de cette période, 209 réponses ont été recueillies à l'aide du logiciel Google Forms puis exportées dans un tableur Excel.

Lors des analyses épidémiologiques, nous avons comparé la proportion des cancers décrits dans notre étude à celle constatée dans la population (128).

2.2. Analyses statistiques

L'analyse de la distribution non paramétrique des variables quantitatives a été effectuée par le test de Shapiro Wilk et la vérification des coefficients de Skewness et de Kurtosis : ces variables sont représentées par leurs médianes et interquartiles.

Les différentes variables qualitatives sont relevées en nombre de sujets (n) et en pourcentage (%) puis comparées par un test du χ^2 avec un risque de première espèce $\alpha = 5\%$.

Le modèle de régression linéaire a été utilisé sur l'ensemble de la cohorte pour identifier les facteurs influençant le ressenti du patient lors de sa prise en charge à l'officine.

Lors de l'analyse uni-variée, les variables ayant une valeur de $P < 0,05$ ont été introduites dans le modèle de régression multivariée selon une procédure descendante pour extraire les facteurs indépendants.

Les résultats statistiques ont été obtenus avec le logiciel SAS University (SAS Corporate, Etats-Unis) : les lignes de commandes et les fichiers de recueils de données sont téléchargeables via le lien suivant : <https://drive.google.com/drive/folders/17PIVRCTyxsrOgQSA4GonB2zEXU84ncxx?usp=sharing>.

Les graphiques sont issues du logiciel EXCEL (Microsoft, Etats-Unis) et GraphPAD Prism 6 (GraphPAD Software, Etats-Unis).

3. Résultats et discussion

3.1. Données épidémiologiques

Caractéristiques	18 à 35 ans (N = 58)	36 à 55 ans (N = 105)	> 56 ans (N = 46)	P-value
Femmes, n (%)	54 (93,1)	94 (89,5)	34 (73,9)	0,0086
Type de Cancer, n				
Digestif	1	8	4	
Vessie	0	2	4	
Leucémie	23	19	6	
Lymphome	20	8	3	
Sein	7	39	17	
Ovaire	0	4	2	
Utérus	3	9	1	
Poumon	0	7	7	
Peau	1	0	0	
Autres	3	9	2	
Temps depuis le début de traitement, n				0,0209
0 – 6 mois	24	43	11	
6 – 12 mois	14	20	5	
> 12 mois	20	42	30	
Fréquence des chimiothérapies, n				0,0006
Hebdomadaire	9	21	11	
Bi mensuel	37	38	11	
Plus de 21 jours	12	46	24	

Tableau 13 – Caractéristiques démographiques des patients

L'analyse épidémiologique des caractéristiques des 209 patients met en évidence une différence de sex ratio en faveur des femmes généralement plus disposées à partager leurs expériences que les hommes, notamment sur les réseaux sociaux, pouvant expliquer cette disparité de répartition.

Concernant le type de cancer, les lymphomes et leucémies représentent la majeure partie des affections des sujets jeunes alors que d'autres cancers se manifestent avec l'âge, notamment le cancer du poumon et le cancer du sein.

Les conditions d'application pour cette variable ne sont pas satisfaites nous empêchant alors d'effectuer un test statistique de comparaison de proportions intergroupe. Par conséquent, nous comparons ces proportions à celles retrouvées en population (128).

Cancer	Population française			Echantillon étudié		
	n cancer _{pop}	N total _{pop}	P _{pop}	n cancer _{éch}	N total _{éch}	P-value
Sein	58459	195992	0,2983	63	182	0,1582
Ovaire	5193	195992	0,0265	6	182	0,5870
Utérus	11144	195992	0,0569	13	182	0,5988
Poumon	46363	425055	0,1091	14	209	0,0508
Mélanome	15513	425055	0,0365	1	209	Non interprétable
Vessie	13074	425055	0,0308	6	209	0,8611
Digestif	57084	425055	0,1343	13	209	0,0022
Leucémie	16985	425055	0,0400	48	209	< 0,0001
Lymphome	20612	425055	0,0485	31	209	< 0,0001
Autres	180628	425055	0,4249	14	209	< 0,0001

Tableau 14 – Incidence des catégories néoplasiques et prévalence constatée dans l'échantillon

A travers ce tableau, nous constatons que la proportion des cancers du sein, de l'ovaire, de l'utérus, du poumon et de la vessie est comparable à l'incidence de la population générale française.

La proportion des hémopathies malignes est surexprimée par le fait que le questionnaire a été diffusé sur un groupe Facebook spécifique aux « cancers du sang » puis fut relayé par le modérateur sur son site personnel. Aussi, la proportion des cancers digestifs est significativement inférieure à la proportion française dû à l'absence de diffusion dans un groupe traitant spécifiquement de ces cancers. De plus, la proportion de mélanome reste, quant à elle, ininterprétable par manque d'effectif lors de cette enquête.

Il semble important de critiquer notre comparaison de la prévalence de nos échantillons avec l'incidence relatée par le bulletin épidémiologique pour chacune des affections. Toutefois, si l'on retire les patients traités depuis plus d'un an dans nos données alors nous obtenons les mêmes résultats que ceux décrits dans le paragraphe précédent.

L'étude de la variable « temps depuis le début du traitement » montre des disparités entre les échantillons : le groupe des personnes âgées de plus de 56 ans augmente significativement la durée de traitement alors qu'il n'y a pas de différence des répartitions chez les patients les plus jeunes.

Le fait de constater que plus un patient serait âgé, plus son cancer serait pris en charge sur le long terme pourrait s'expliquer par l'état de fragilité plus avancé par rapport à un patient de jeune âge ou encore la nécessité de pauses thérapeutiques, causées par la survenue d'un effet indésirable ou même encore un épuisement physique, allongeant ainsi la durée totale de traitement anticancéreux.

Remarquons que 44% des patients sont en traitement depuis 12 mois voire plus. Cette donnée peut être critiquée en imaginant que certains patients, notamment les patientes atteintes de cancer du sein, auraient répondu au questionnaire sans faire réellement attention aux critères d'inclusion, nous laissant penser qu'il pourrait s'agir de patients sous hormonothérapie. Cette analyse montre bien les limites de ce type de questionnaire à diffusion sur les réseaux sociaux.

Quant à la fréquence des chimiothérapies, il existe une différence entre le groupe des jeunes patients plutôt traités tous les 15 jours contrairement aux plus âgés qui assistent à des cures tous les 21 jours. Cette observation semble être corrélée aux types de cancers attribués en fonction de l'âge et leur protocole thérapeutique associé. Environ 40% de ces patients sont traités tous les 21 jours, ce qui peut s'expliquer par la prédominance de patientes atteintes d'un cancer du sein.

3.2. Informations communiquées au sujet des EICM

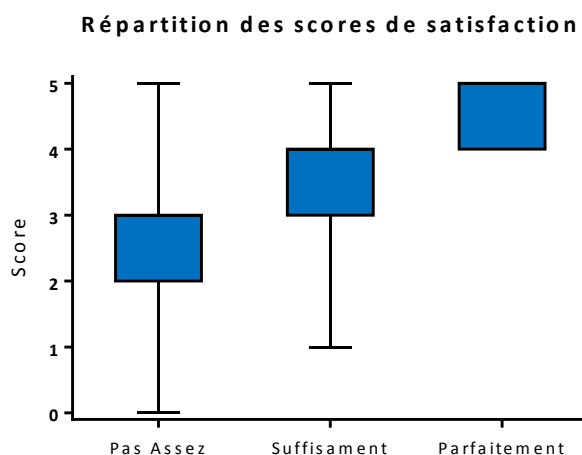


Figure 89 – Box plot des scores de satisfaction.

Parmi les 209 patients, 47 n'ont pas reçu d'informations concernant les potentiels EICM représentant 22,5% de l'ensemble des patients. D'autant plus que, sur les 16 arrêts de traitement, 3 font partie de cette catégorie soit 18,8%.

Dans l'ensemble, les patients sont satisfaits des informations données (score médian de 4 [3 ; 4]) et il semble y avoir une tendance entre la diminution de ce score et le besoin croissant d'informations.

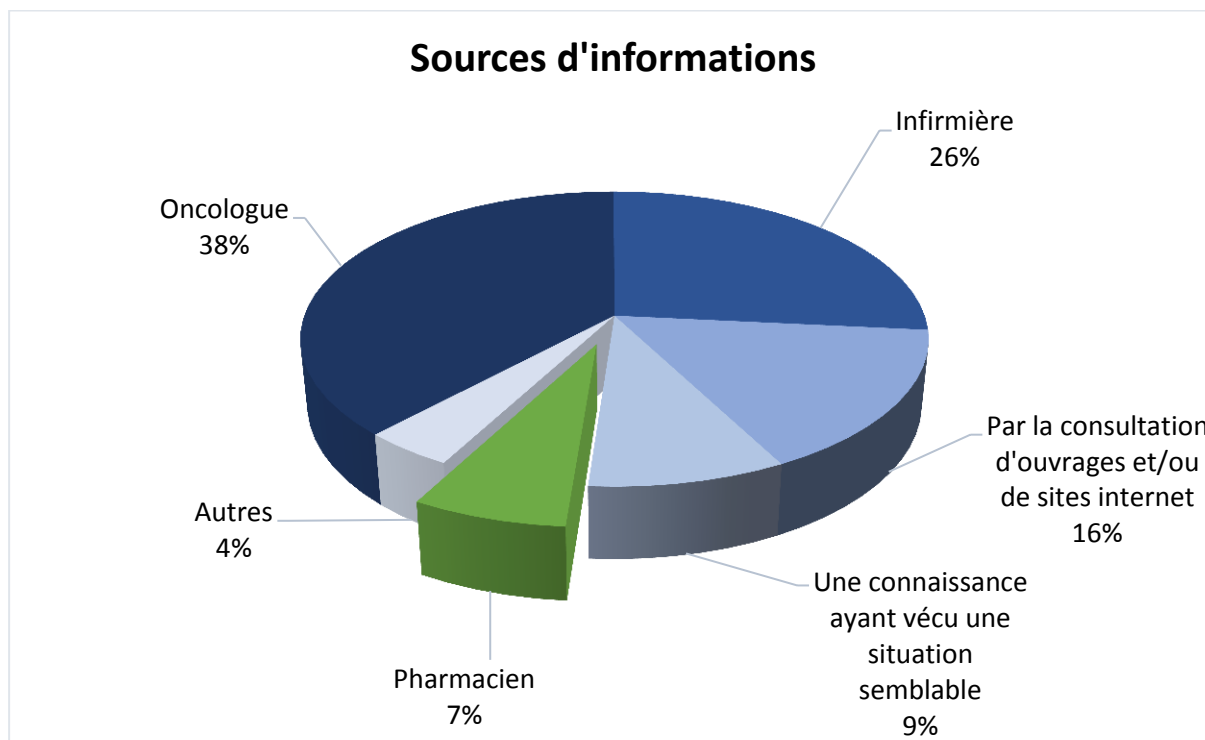


Figure 90 – Diagramme en secteurs des différentes sources d'informations relatées par les patients.

Concernant les sources d'informations, les patients interrogés estiment que les informations au sujet des EICM sont en grande majorité reçues par les oncologues et les infirmier(e)s. L'oncologue suit le patient depuis son diagnostic, tout au long de sa prise en charge hospitalière et travaille en étroite collaboration avec l'infirmier chargé des soins, de l'administration des traitements prescrits par cet oncologue ainsi que de la surveillance du patient.

Arrivent ensuite les informations consultées à partir de divers sites internet et/ou d'ouvrages spécifiques sur le sujet et également le partage d'expériences.

Cette constatation n'est pas à sous-estimer : de nos jours, énormément de données sont disponibles sur internet, à travers des forums ou des sites de partage, rendant l'information illimitée mais plus ou moins fiable en fonction de la ressource utilisée.

De plus, en cancérologie bien plus qu'ailleurs, chaque malade est unique : un patient de tel âge, avec telles comorbidités et aux tels antécédents personnels et familiaux présentant tel type de cancer, à un stade particulier, avec un état de santé différent d'un autre patient ne sera pas soumis au même protocole thérapeutique que ce dernier. Chaque individu ressent différemment son traitement, présentant différents effets secondaires d'intensités variables. Ainsi, il est très compliqué de se baser sur l'expérience vécue ou racontée d'une connaissance plus ou moins proche.

Une information mal comprise et/ou mal analysée peut éveiller des craintes, de l'anxiété, de la peur, il est très important de se baser sur des données fiables.

Les professionnels de santé se doivent de rétablir la vérité auprès des patients ainsi que de les informer avec des données scientifiquement vérifiées [Annexe 3]. Il est alors regrettable que nous, pharmaciens officinaux, nous situions derrière les informations obtenues via internet et partage d'expériences : pouvons-nous accuser un manque de disponibilité ou bien un manque de connaissances en oncologie ? Est-ce les patients qui n'ont pas suffisamment confiance aux pharmaciens dans ce domaine ?

En tant que professionnels de santé, nous sommes aussi aptes à conseiller le patient, assurer son soutien, corriger certains effets indésirables mais également l'orienter vers des professionnels spécialisés si besoin.

Les autres sources d'informations seraient les socio-esthéticiennes en grande majorité, des professionnelles du paramédical tenant tout à fait leur rôle ici, puisqu'il s'agit d'une étude sur les effets secondaires cutanés impactant l'image et l'estime de soi.

Interviennent également des associations de patients et centres d'aide pour les personnes atteintes de cancer mais aussi des livrets informatifs distribués dans des kits contenant des dermo-cosmétiques adaptés à cette population de patients.

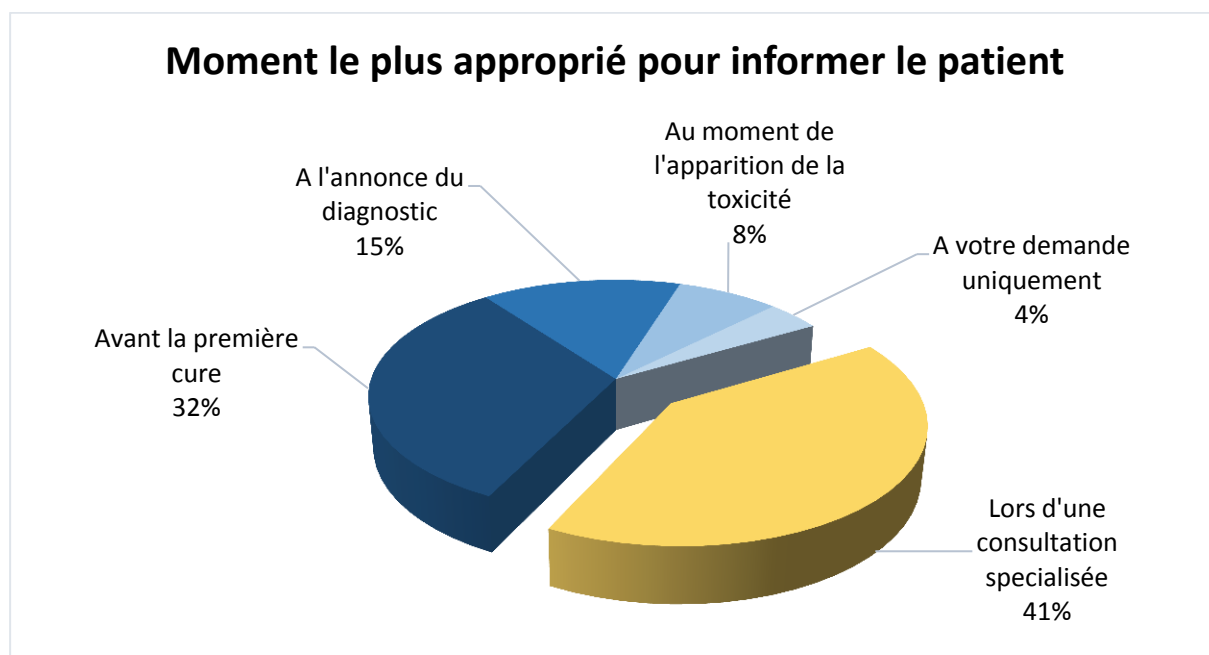


Figure 91 – Diagramme en secteurs des moments les plus appropriés pour informer les patients.

Une consultation spécialisée pour présenter les potentiels effets indésirables des traitements anticancéreux serait de loin la préférence des patients traités par ces thérapies. Ce moment permettrait aux professionnels de santé de décrire ces effets, de les expliquer, d'apprendre au patient à les reconnaître et à les prendre en charge en cas de survenue. Cette séance d'éducation thérapeutique peut se dérouler à travers les entretiens pharmaceutiques mis en place à l'officine.

De plus, cette analyse met en évidence que les patients préfèrent dissocier l'annonce du diagnostic du cancer en lui-même et le moment où ils recevront des informations supplémentaires sur leur traitement.

L'annonce du cancer constitue un traumatisme pour le patient : entendre parler de « cancer » fait peur et évoque le plus souvent l'idée de la « mort ». Soudaine et inattendue, cette annonce provoque une période de peur et de doute pour le patient qui n'est alors pas de suite prêt à entendre les détails concernant sa prise en charge à venir.

Néanmoins, les patients de notre enquête souhaitent connaître l'existence des potentiels effets indésirables que peuvent induire leurs traitements avant la survenue de ceux-ci. En effet, il est important d'apprendre à reconnaître les signes annonciateurs afin de mieux prévenir et de prendre en charge le plus rapidement possible, limitant la plupart du temps la gravité de cet effet secondaire.

Nous pouvons maintenant nous poser la question des sujets à aborder quant à la survenue des EICM lors des entretiens spécifiques avec le patient demandeur.

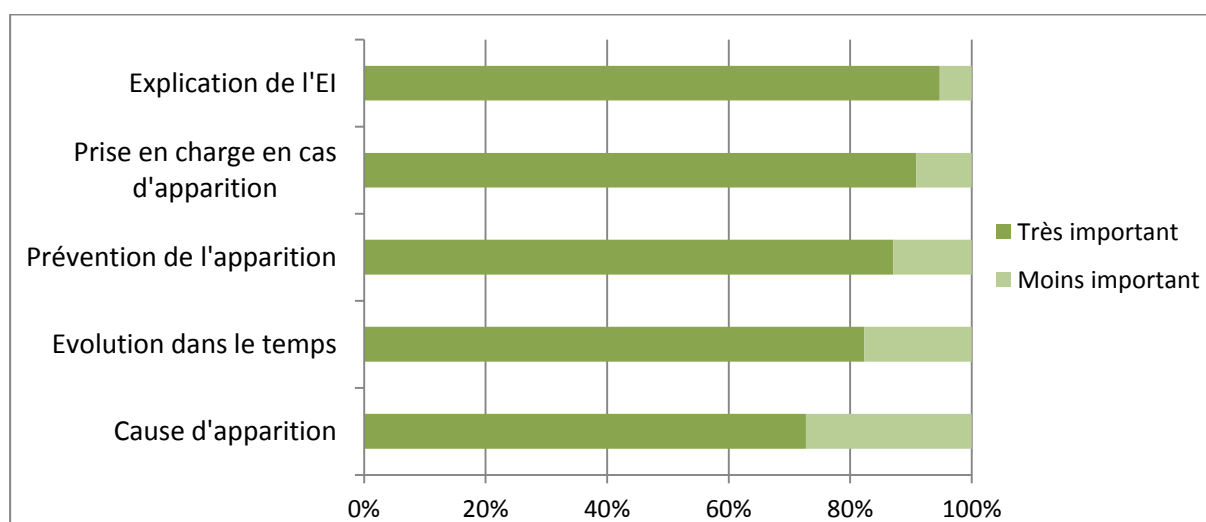


Figure 92 – Histogrammes d'importance des informations sollicitées par le patient.

Nous retrouvons 3 pôles d'importances : l'explication de l'effet indésirable apparu, sa prise en charge en cas de survenue et la prévention afin d'éviter cette apparition.

L'explication a toute son importance en cancérologie lorsque le patient subit sa maladie annoncée plus ou moins brutalement. En règle générale, ce patient souhaitera comprendre et sera demandeur d'explications, ce qui lui permettra ainsi de « garder le contrôle » sur cette maladie.

La plupart des effets indésirables cutanés altèrent significativement la qualité de vie et, étant pour certains d'entre eux dose-dépendants, il reste fréquent d'observer des réductions de doses voire des abandons de traitements. C'est pourquoi, la gestion de ces effets est majeure en préventif comme en curatif.

Les patients interrogés estiment que connaître l'évolution dans le temps de cet effet indésirable n'a pas réellement d'importance ni même d'en savoir la cause d'apparition. Pour la plupart d'entre eux, puisque l'effet indésirable est présent, il est bien plus intéressant de le prendre en charge et de se focaliser sur les moyens de l'éviter par la suite que d'en connaître la cause exacte.

3.3. Survenue des effets indésirables cutanéomuqueux

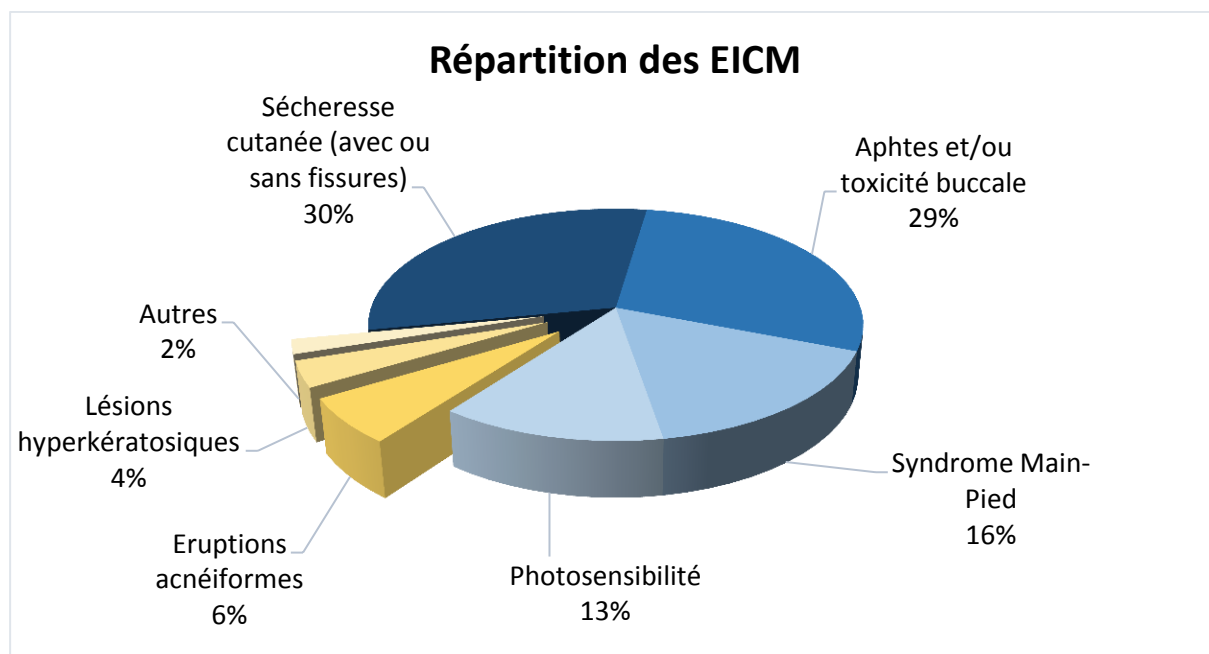


Figure 93 – Diagramme en secteurs de la survenue des EICM.

La xérose cutanée, l'apparition d'aphtes buccaux et les mucites sont les EICM les plus fréquents chez nos patients étudiés reflétant les données décrites en population.

Ensuite, sont retrouvées le syndrome main-pied et les réactions de photosensibilité dont la fréquence est bien plus élevée que celle des éruptions acnéiformes et des lésions hyperkératosiques.

Sous le terme « autres », ont été citées les rougeurs cutanées ainsi que les vergetures, effets en relation avec une fragilité de la peau altérée par les traitements mais aussi sécheresses nasale et vaginale et un cas de toxidermie à la Bléomycine.

Cette répartition nous montre l'importance d'aborder la survenue de la sécheresse cutanée, de la toxicité buccale et du syndrome main-pied, d'autant plus que ce sont ces EICM les plus responsables d'altération de la qualité de vie et même d'arrêt de traitements en cas de non-amélioration voire d'aggravation.

En analysant l'impact sur la qualité de vie, le score obtenu dans l'échantillon est de 4 [3 ; 5] sachant que ce score va de 0 (pas du tout d'impact) à 5 (énormément d'impact). Les EICM induisent significativement une dégradation de la qualité de vie en plus d'un risque d'abandon du traitement.

Par conséquent, une prise en charge de ces EICM s'avère indispensable.

Prise en charge de l'EICM	Non (N = 60)	Pas pour le moment (N = 39)	Oui (N = 94)
Efficacité de la prise en charge, n (%)			
Pas du tout			5 (5,3)
Moyennement			55 (58,5)
Suffisamment			34 (36,2)
Arrêt des chimiothérapies, n (%)			
Non	56 (93,3)	38 (97,4)	83 (88,3)
Oui après traitement inefficace	0 (0)	0 (0)	5 (5,3)
Oui	4 (6,7)	1 (2,6)	6 (6,4)

Tableau 15 – Arrêt des chimiothérapies en fonction de la prise en charge des EICM.

Lorsque nous nous intéressons au groupe des 193 personnes atteintes d'au moins un effet indésirable cutané (soit 92,3% de l'échantillon étudié), 16 patients ont dû arrêter leur traitement qu'il y ait eu ou non une prise en charge préalable c'est-à-dire 8,3% de l'échantillon.

Parmi ces arrêts thérapeutiques, le syndrome main-pied est responsable de 56% et la toxicité buccale en provoque 81% rendant non négligeable toutes les mesures d'hygiène bucco-dentaire citées précédemment et accompagnées de l'éducation alimentaire du patient.

3.4. *Prise en charge du patient par son pharmacien*

Nous abordons dernièrement la prise en charge du patient cancéreux à l'officine avec, tout d'abord, l'étude de son ressenti en fonction de ses besoins d'informations et/ou de conseils sur les EICM. Puis nous nous focaliserons sur la nécessité d'un espace de confidentialité dans la prise en charge de ces patients et, enfin, nous étudierons les facteurs impactant leur score de satisfaction.

		40% sont très satisfaits
	Ecoute apportée	55% sont satisfaits
	OUI	5% restent insatisfaits
Avez-vous déjà demandé des informations et/ou des conseils à votre pharmacien concernant les effets indésirables cutanés ?	61%	37% sont très satisfaits
	Conseils donnés	56% sont satisfaits
		7% restent insatisfaits
		38% "Parce que j'ai déjà toutes les informations qu'il me faut"
		7% "Par peur de déranger mon pharmacien"
	NON	21% "Par manque de communication : mon pharmacien reste trop distant à ce sujet"
	39%	12% "Par défaut de temps : mon pharmacien est pressé"
		12% "Par manque de connaissance de mon pharmacien"
		10% Ne se prononcent pas

60% des patients interrogés se disent demander par eux-mêmes des informations et/ou des conseils à leur pharmacien au sujet des EICM. Ces derniers sont, pour la plupart, satisfaits du retour pharmaceutique, que ce soit en termes d'écoute apportée par l'équipe officinale et des conseils donnés par les pharmaciens. Sans négliger toutefois les insatisfaits, nous pouvons nous juger aptes à répondre au besoin informatif de ces patients.

Cependant, il s'avère très intéressant ici d'observer que 4 patients sur 10 ne demanderont pas d'informations supplémentaires à leur pharmacien et ce parce qu'ils estiment posséder toutes les informations nécessaires à ce sujet. Espérons alors qu'elles aient été acquises au travers de la documentation apportée par les oncologues et infirmiers hospitaliers et que ces patients ne minimisent pas les EICM dont ils ont finalement peu de connaissances impactant le reste de la prise en charge thérapeutique.

Dans 45% des cas, le désintérêt rapporté est en grande partie due à notre manque de communication, par défaut de temps ainsi que par notre manque de connaissance en oncologie. Pouvons-nous alors penser que certains pharmaciens restent trop distants avec ces patients sachant qu'ils ont pertinemment conscience qu'ils manquent de connaissances également ?

Quant aux 7% des patients qui ne questionnent pas leur pharmacien par peur de le déranger, nous pouvons penser que cela vient du patient lui-même sans même engager les capacités du pharmacien. Néanmoins, évoquons le potentiel manque de confiance du patient envers son pharmacien : en nous rendant plus disponible, peut-être pourrions-nous réduire cette proportion de patients qui se pensent dérangeants via leur demande d'informations et/ou de conseils supplémentaires ?

Au vu des constats, l'amélioration de la prise en charge officinale de ces patients nécessite d'une part le suivi de formations oncologiques en complémentarité de nos compétences initiales et, d'autre part, d'individualiser le suivi de ces patients en prenant compte sa maladie et ses traitements mais aussi sa personnalité, ses ressentis et ses besoins personnels le tout en adaptant notre temps disponible à lui consacrer et même en disposant d'un espace dédié, confidentiel si possible.

Concernant la mise à disposition d'un espace de confidentialité évoqué précédemment, il ne me semble pas obligatoire en soi mais dépend plutôt du patient.

En effet, 73% des patients interrogés ne trouvent pas cela « dérangeant » d'être pris en charge uniquement au comptoir. Sur les patients accueillis uniquement au comptoir, soit tout de même 9 patients sur 10, 28% auraient préféré avoir recours à un espace personnel dédié. Par contre, parmi les patients reçus directement en espace de confidentialité, 83% trouvent que cela aurait été dérangeant pour eux de ne se retrouver uniquement au comptoir.

Ces résultats nous montrent bien que nous ne pouvons généraliser cela : pour certains, il est nécessaire d'avoir un endroit confidentiel estimant que leur maladie relève de l'intimité, ils s'y sentiront plus « en sécurité » à l'abri du regard des autres et ainsi plus à l'aise pour s'exprimer et poser leurs questions si nécessaire. Tandis que, pour d'autres, se retrouver en salle de confidentialité leur paraît stigmatisant pointant du doigt leur maladie devant les autres patients et n'estimant qu'ils n'aient pas à se cacher préférant s'exprimer librement.

Dans cette dernière partie d'analyse, nous avons souhaité mettre en évidence les facteurs influençant la satisfaction du patient lors de son passage à l'officine à l'aide d'une régression linéaire.

Score de satisfaction du patient	0 (N = 5)	1 (N = 11)	2 (N = 21)	3 (N = 48)	4 (N = 73)	5 (N = 51)
Fréquence de venue à l'officine						
1 fois par trimestre	3	0	1	6	3	2
1 fois par mois	2	3	7	10	27	12
2 fois par mois	0	5	6	11	19	13
3 fois par mois ou plus	0	3	7	21	24	24
Estimation du temps au comptoir						
Moins de 2 minutes	3	0	0	0	2	2
De 2 à 5 minutes	1	6	8	16	18	11
De 5 à 10 minutes	0	3	11	19	38	14
De 10 à 20 minutes	0	1	2	9	13	16
Plus de 20 minutes	1	1	0	4	2	8
Score de Confiance						
1	2	0	1	1	1	0
2	0	3	5	3	5	2
3	1	5	5	14	15	3
4	1	3	7	23	26	17
5	1	0	3	7	26	29
Délai depuis le début de maladie						
Moins de 1 mois	0	0	1	1	3	4
Entre 1 et 6 mois	4	1	5	19	23	17
Entre 6 et 12 mois	1	1	7	8	12	10
Plus de 1 an	0	9	8	20	35	20
Age						
18 à 35 ans	0	4	4	11	21	18
36 à 55 ans	5	3	11	25	38	23
Plus de 55 ans	0	4	6	12	14	10
Discussion, n (%)						
Oui	1 (20,0)	5 (45,5)	13 (61,9)	34 (70,8)	52 (71,2)	47 (92,2)
Conseil, n (%)						
Oui	0 (0)	7 (63,6)	14 (66,7)	28 (58,3)	45 (61,6)	33 (64,7)

Tableau 16 – Descriptifs des variables sélectionnées pour l'analyse du score de satisfaction des patients pris en charge à l'officine.

Dans le tableau, nous avons regroupé les variables supposées impacter le score de satisfaction du patient, que celui-ci soit positif ou négatif.

	Estimation	IC 95%	Valeur de P
Fréquence des passages à l'officine			
1 fois par trimestre	Référence		
1 fois par mois	0,725	[0,03 ; 1,42]	0,040
2 fois par mois	0,737	[0,04 ; 1,44]	0,039
3 fois par mois ou plus	0,947	[0,27 ; 1,62]	0,006
Plus de 20 minutes	1,241	[0,17 ; 2,31]	0,024
Estimation du temps au comptoir			
Moins de 2 minutes	Référence		
De 2 à 5 minutes	0,712	[-0,23 ; 1,66]	0,139
De 5 à 10 minutes	1,005	[0,08 ; 1,94]	0,034
De 10 à 20 minutes	1,429	[0,46 ; 2,40]	0,040
Plus de 20 minutes	1,241	[0,17 ; 2,31]	0,024
Score de Confiance			
1	Référence		
2	1,089	[-0,03 ; 2,21]	0,056
3	1,269	[0,23 ; 2,31]	0,017
4	1,771	[0,75 ; 2,79]	0,0007
5	2,382	[1,36 ; 3,41]	<0,0001
Délai depuis le début de la maladie			
Moins de 1 mois	Référence		
Entre 1 et 6 mois	-0,560	[-1,42 ; 0,30]	0,202
Entre 6 et 12 mois	-0,598	[-1,50 ; 0,30]	0,192
Plus de 1 an	-0,579	[-1,43 ; 0,27]	0,181
Age			
18 à 35 ans	Référence		
36 à 55 ans	-0,281	[-0,68 ; 0,12]	0,166
Plus de 55 ans	-0,341	[-0,82 ; 0,14]	0,163
Discussion, n (%)			
Oui	0,842	[0,48 ; 1,21]	<0,0001
Conseil, n (%)			
Oui	0,239	[-0,11 ; 0,59]	0,176

Tableau 17 – Analyse uni-variée des facteurs associés à une prise en charge optimale du patient.

L'analyse uni-variée présentée ci-dessus démontre que la satisfaction du patient dépend des paramètres suivants :

- La fréquence des passages au sein de l'officine ;
- La durée passée au comptoir ;
- La confiance accordée à son pharmacien ;
- La discussion, de lui-même, de sa maladie et/ou de ses traitements avec le pharmacien.

Par contre, le délai depuis le début de la maladie ainsi que l'âge du patient n'ont pas d'impact sur sa satisfaction. Étonnamment, c'est également le cas pour la demande spontanée de conseils par le patient.

Cette analyse pourrait nous laisser croire que laisser le patient converser avec nous au sujet de son cancer et ainsi de tenir notre rôle d'écoute et de soutien auprès de lui améliorerait son ressenti personnel.

Cependant, lorsque nous prodiguons des conseils en particulier, cela n'impacterait pas le ressenti de la personne : serait-ce à cause de notre manque de connaissance sur ces sujets ? *Ou alors dû au fait que le patient n'en attend pas de nous à ce niveau ?*

	Estimation	IC 95%	Valeur de P
Estimation du temps au comptoir			
Moins de 2 minutes	Référence		
De 2 à 5 minutes	0,788	[-0,09 ; 1,67]	0,079
De 5 à 10 minutes	0,855	[-0,01 ; 1,72]	0,054
De 10 à 20 minutes	1,193	[0,28 ; 2,10]	0,011
Plus de 20 minutes	1,011	[0,01 ; 2,01]	0,048
Score de Confiance			
1	Référence		
2	0,731	[-0,39 ; 1,85]	0,199
3	0,931	[-0,11 ; 1,97]	0,080
4	1,391	[0,37 ; 2,41]	0,008
5	1,886	[0,85 ; 2,95]	0,0004
Discussion, n (%)			
Oui	0,475	[0,12 ; 0,83]	0,009

Tableau 18 – Analyse multivariée des facteurs associés à une prise en charge optimale du patient.

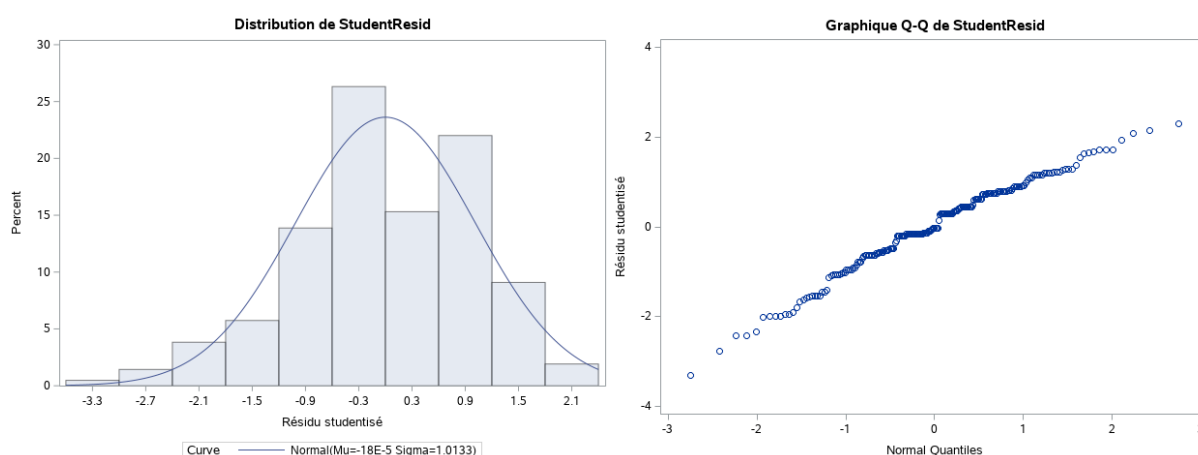


Figure 94 – Distribution et QQplot des résidus Studentisés du modèle multivarié à 3 variables.

Nous avons sélectionné un modèle multivarié incluant 3 variables explicatives et vérifié la performance du modèle en effectuant une analyse de la distribution de ses résidus complété par un test de Shapiro Wilk.

Malgré un test significatif, la distribution des résidus s'apparentant à une loi normale et la linéarité du QQplot associé valident le modèle.

Les résultats obtenus lors de l'analyse multivariée montrent que le score de ressenti du patient dépend du temps passé au comptoir, de la confiance préalable que le patient a en son pharmacien et s'il parle de lui-même de sa maladie et/ou de ses traitements lors de sa venue à l'officine.

Plus précisément l'estimation de ce score de satisfaction est donnée par la droite de régression suivante :

$$Y = \beta_0 + 0,48 \times \alpha + 1,19 \times \Delta_1 + 1 \times \Delta_2 + 1,39 \times \gamma_1 + 1,89 \times \gamma_2$$

Avec : Y = score de ressenti

β_0 = ordonnée à l'origine de la courbe égale à 0,97

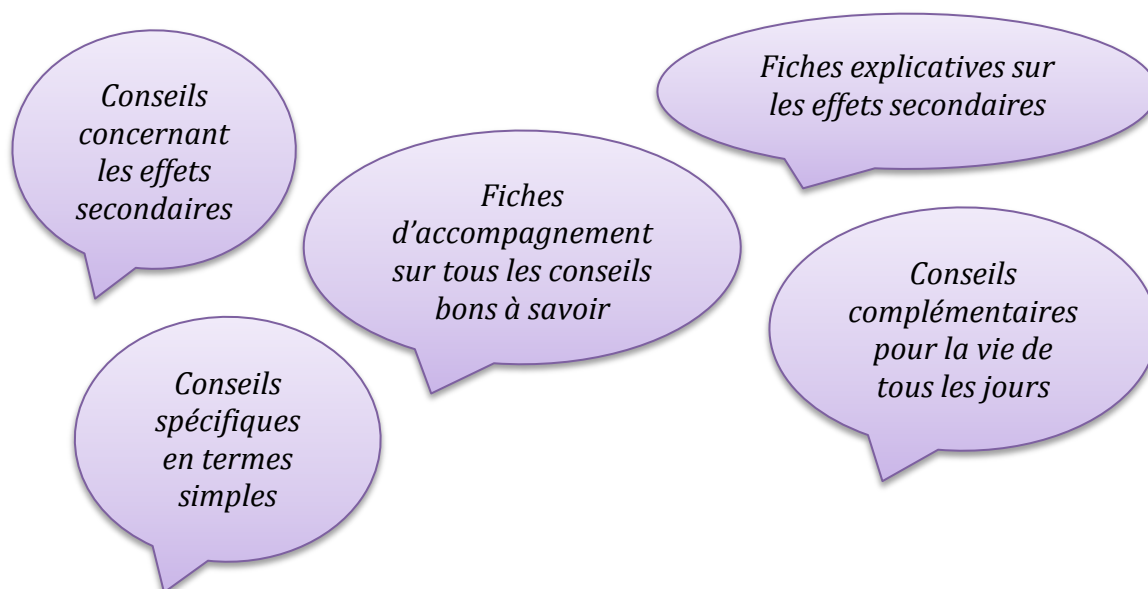
α = discussion de la maladie prenant la valeur 1 si « oui » et 0 si « non »

Δ = temps passé avec le patient codé 1 pour Δ_1 quand le pharmacien passe entre 10 et 20 min avec son patient et codé 1 pour Δ_2 quand il passe plus de 20 min avec celui-ci

γ = score de confiance (même codage que précédemment)

Pour finir, il est intéressant d'étudier les réponses apportées par les patients à la question ouverte sur les pistes d'amélioration potentielles concernant leurs attentes dans la prise en charge par leur pharmacien.

Sur les 209 patients interrogés, cette question a obtenu 56 réponses. Parmi ces réponses, 45% sont demandeurs de conseils supplémentaires, notamment sur les effets indésirables de leurs traitements et plutôt sous forme de « fiches conseil » à ramener au domicile si possible afin de l'avoir sous la main en cas de besoin.



La deuxième demande la plus fréquente repose sur la confidentialité. En effet, ces patients aimeraient disposer d'un espace de confidentialité afin de « se sentir à l'abri des regards des autres », d'avoir plus « d'intimité pour parler » et aussi d'éviter « de croiser une connaissance de quartier ».

Aussi, les patients souhaiteraient être pris en charge plus spécifiquement au regard de leur pathologie cancéreuse. Comme réponses obtenues, nous pouvons citer :

- « Au vu de la maladie, avoir un endroit spécifique avec un(e) pharmacien(ne) qui soit un peu plus spécialisé(e) sur ces effets secondaires ou même toutes autres questions que l'on se pose. »
- « Lorsque le pharmacien sait qu'il a un patient atteint de cancer, il devrait y avoir un service spécifique comme la prise en charge de l'ordonnance en amont via mail puis un RDV dans un espace dédié avec chaise etc, loin des autres patients et survoler les effets possibles lors du traitement avec conseils et conduite à tenir si apparition du problème. »
- « Avoir un pharmacien référent connaissant parfaitement notre maladie qui puisse nous prendre en priorité et tout nous expliquer parfaitement. »

Plus spécifiquement aux EICM, il nous est demandé de présenter plus de gammes de dermo-cosmétiques adaptés, accompagnés de conseils pertinents et d'échantillons en plus grand nombre. Le coût financier de ces achats semble être un frein d'autant plus que la texture ou l'odeur du produit peuvent ne pas correspondre à leurs attentes.

Certaines réponses éclaircissent le sentiment du patient à l'encontre du pharmacien d'officine renforçant les idées citées précédemment.

Mon pharmacien très compréhensif n'avait pas suffisamment d'informations sur mon lymphome. Il a pris suffisamment d'initiatives pour me proposer des compléments ou bien m'expliquer des choses.

Le pharmacien devrait avoir une meilleure formation. Il a l'air plus perdu que nous !

Le pharmacien n'est ni oncologue ni radiothérapeute et n'a donc pas forcément toutes les réponses aux questions qu'on pourrait lui poser et ce n'est pas son métier. Il est à l'écoute et c'est déjà une très bonne chose !

Le pharmacien n'a pas le rôle de médecin. Si j'ai des questions sur mon traitement, je demande à mon oncologue.

Les pharmaciens ressemblent un peu au boulanger du quartier, ils se souviennent de vous et demandent de vos nouvelles, vous aident et conseillent. Ils prennent leur temps pour nous.

Une formation spécifique du pharmacien sur le sujet : formation à l'écoute et au conseil. Ma pharmacienne m'a reçue plusieurs fois en face d'elle, j'étais chauve et très fatiguée, elle était aimable et compatissante mais pas du tout en position de conseil ou d'aide.

Rien de plus ! Mon pharmacien a une formation spécialisée et j'ai cette chance.

Concrètement, nos rôles d'écoute et de soutien ne sont plus à démontrer mais il est impératif que nos lacunes dans le domaine de l'oncologie soient comblées par une formation accrue dans cette spécialité.

II. Prise en charge du patient cancéreux à l'officine

Les patients attendent de nous, pharmaciens d'officine, écoute, disponibilité, compétences et communication adaptée. A nous maintenant de les maîtriser et d'être, pour ces patients, une personne ressource et référente d'autant plus face aux multiples informations, de nature diverse, provenant notamment d'internet (sites, réseaux sociaux, forums,...).

1. Accompagnement du patient cancéreux à l'officine

Le cancer est une pathologie traitée en grande majorité en milieu hospitalier où interviennent de nombreux professionnels de santé apportant chacun leurs connaissances dans la spécialité qu'ils exercent : oncologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens, radiothérapeutes et bien d'autres encore.

Toutefois, les soins en ambulatoire permettent aux patients de rentrer chez eux entre deux séances et peuvent alors être amenés à se rendre en pharmacie de ville afin de récupérer un traitement qui leur a été prescrit en vue de diminuer les effets indésirables des traitements anticancéreux.

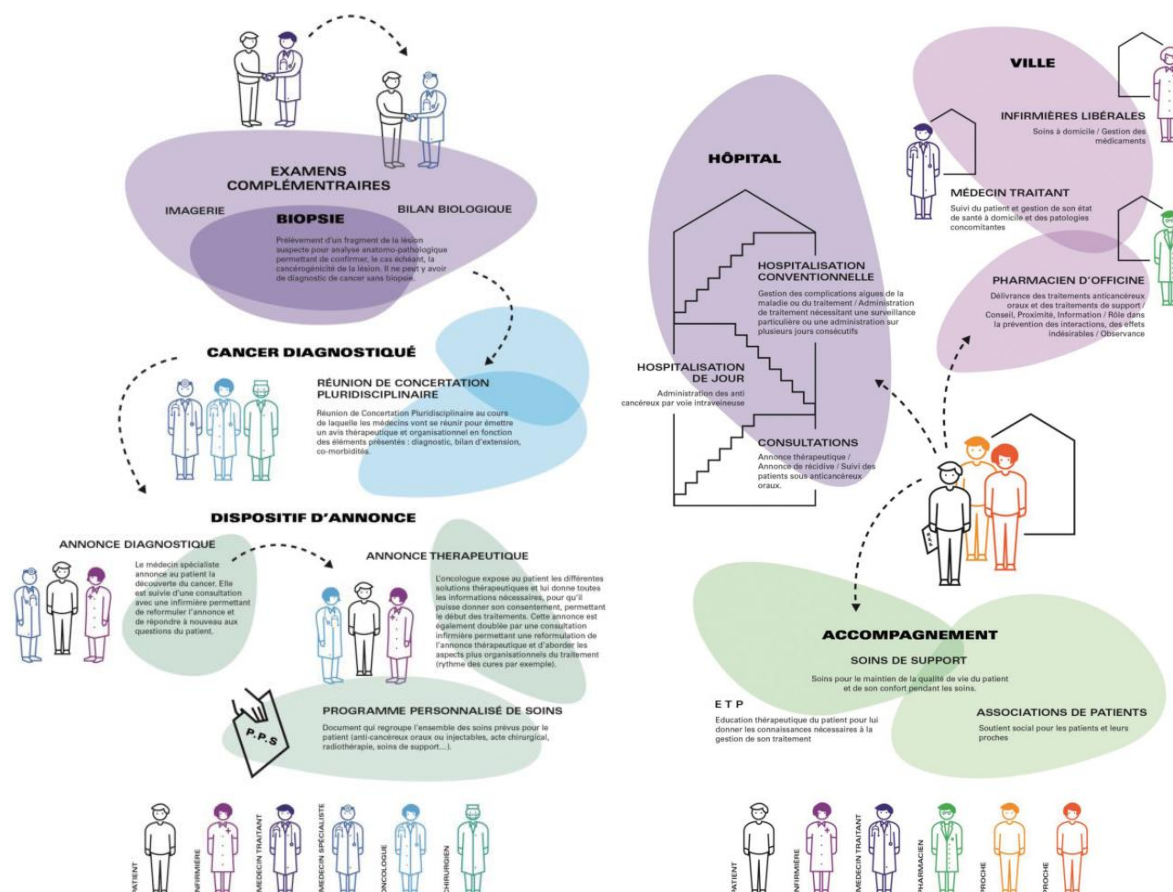


Figure 95 – Parcours de soins d'un patient atteint de cancer (129).

Puisque « La cancérologie est une discipline d'orchestre, et non de soliste » (130), nous sommes un maillon dans la chaîne de la prise en charge du patient au même titre que les professionnels de santé cités précédemment.

Nous avons un rôle à tenir dans l'accompagnement du patient traité pour un cancer que ce soit à travers l'écoute et le soutien mais aussi dans l'implication du patient dans son traitement et le respect de l'observance et également la surveillance des effets secondaires de ces traitements. Toutefois, nous pouvons souligner un point faible du système en dénonçant le fait que le pharmacien ne connaît que très rarement le protocole suivi par le patient, ce qui complique alors sa prise en charge. En effet, malgré une augmentation des médicaments sortis de la réserve hospitalière, beaucoup de traitements sont encore délivrés en milieu hospitalier et rares sont les hôpitaux qui transmettent le protocole thérapeutique du patient à son officine référente. Seulement, si nous connaissions précisément les molécules utilisées, il nous serait bien plus accessible d'anticiper les effets indésirables probables et de dispenser au patient l'ensemble des mesures préventives associées.

Aussi, nous tenons ce rôle incontournable de conseils pour améliorer la qualité de vie, mieux supporter les traitements et surtout bien les prendre et ainsi vivre au mieux cette maladie.

1.1. Rôles d'écoute et de soutien

L'annonce d'un cancer provoque un profond tourment psychologique : peur, colère, honte, résignation ou tristesse sont autant d'états que le malade traversa avant d'arriver à l'acceptation.

Chaque patient n'abordera pas cette annonce de la même façon en fonction de l'âge, du caractère mais aussi du vécu et de la situation dans laquelle se trouve. Le dialogue avec ces patients ne sera que plus facile si nous réussissons à cerner leur point de vue vis-à-vis de leur maladie.

Certains resteront dans le déni et ne souhaiteront pas se savoir malade, ils n'accepteront pas le diagnostic et ne laisseront rien percevoir de l'extérieur. Le rejet du changement de leur quotidien, de la fatigue grandissante et de l'amoindrissement de leurs activités les caractérise. Leur souffrance morale sera importante mais pour autant ils n'accepteront aucune aide et le côté psychologique de la maladie sera difficilement abordable.

Pour prendre en charge ces patients, l'écoute et la disponibilité sont de mise. Quasiment impossible à convaincre, l'attitude paternaliste sera à proscrire au risque de les brusquer. De plus, le dialogue peut prendre beaucoup de temps à se développer, nous devons nous rendre le plus disponible possible et rester à l'écoute, d'autant plus quand ils décideront que le moment sera venu de parler et se confier.

D'autres patients seront extrêmement affecter dès l'annonce voire même rapidement déprimés. Ils auront l'impression que leur vie s'écroule et que leur mort approche à grands pas, le désespoir et le repliement sur soi font partie intégrante de leur personnalité.

Ce profil de patients évitera de se rendre en pharmacie et préférera envoyer un proche à leur place. La peur du regard des autres ou d'une connaissance les renvoyant inexorablement à leur maladie les personnalise.

Ces personnes auront accepté la maladie mais il sera très difficile pour eux d'en parler avec qui que ce soit. De la même façon que précédemment, notre rôle est de rester disponible et à l'écoute en fonction des besoins du patient. Cependant, nous ne devons pas hésiter à aborder la prise en charge psychologique avec ce dernier.

D'autres encore, ne seront ni dans le déni ni dans la tristesse et ne se verront pas comme vivre leurs derniers moments en se renfermant. Au contraire, ces patients auront le besoin de « tout savoir » dans le but de pouvoir « tout contrôler ».

Ils seront très demandeurs d'informations et de conseils en tout genre et nous nous devons être suffisamment formés afin de pouvoir répondre à leur questionnement et créer ainsi la transmission de bons conseils pour une meilleure prise en charge, d'une part, et l'instauration d'une relation de confiance, d'autre part.

1.2. Rôles de conseils dans la prévention des effets indésirables

Dès la première délivrance, le pharmacien officinal doit, en plus des actes habituels de dispensation, prodiguer les premiers conseils de prévention.

Ces mesures préventives permettront de limiter le risque d'apparition des effets indésirables, et notamment cutanéomuqueux lorsque le patient respecte les recommandations hygiéno-cosmétiques au quotidien.

Le pharmacien doit également expliquer au patient l'EICM en lui-même et s'assurer de sa compréhension afin d'être capable de reconnaître les premiers signes d'apparition de l'EICM en cas de survenue.

Le cas échéant, le pharmacien doit vérifier l'application des bons gestes préventifs voire les réitérer au besoin et, si nécessaire, débiter une prise en charge par l'intermédiaire des dermo-cosmétiques afin de soulager les symptômes.

A ce moment, notre attention doit être portée sur la gravité des signes cliniques et s'ils requièrent un avis spécialisé, nous devons orienter rapidement le patient vers un spécialiste compétent.

Quoiqu'il en soit, en cas de survenue d'une toxicité cutanée, l'oncologue doit en être averti, soit par le patient lui-même soit par le pharmacien qui le détecte. En effet, cette toxicité pouvant altérer significativement la qualité de vie du patient et entraîner des morbidités nécessite par moment une diminution posologique du traitement voire son abandon en cas de sévérité.

Il est donc fondamental que le prescripteur de ce traitement puisse gérer les EICM et les prendre en charge au plus vite afin de favoriser l'observance et de réduire la perte de chance du patient en cas de nécessité d'arrêt.

Enfin, n'oublions pas qu'il peut être fondamental d'apporter des documents écrits, compréhensibles de tous et consultables facilement pour le patient.

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) propose en ligne des fiches d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux (131) dans lesquelles sont regroupés les effets indésirables de la molécule utilisée [Annexe 4] et l'ONCO Hauts-de-France met à disposition des supports d'informations (132) regroupant des recommandations générales ainsi la gestion des effets indésirables potentiels en fonction de la molécule utilisée ou du protocole mis en place [Annexe 5] mais également des « fiches thématiques » dont notamment une destinée aux patients sur la prise en charge des mucites (nouveau Février 2021) [Figure 96]. L'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) apporte aux professionnels de santé des informations très intéressantes sur de nombreux soins de support (133) tels que la perte de cheveux, les nausées, les problèmes de sommeil, la douleur, l'anxiété et la dépression.

ONCO HAUTS-DE-FRANCE
FICHE THÉMATIQUE RÉGIONALE

INFLAMMATION ET ALTERATION DE LA BOUCHE

MUCITES

Février 2021

De quoi s'agit-il ?

Une mucite buccale est une inflammation des muqueuses de la bouche.

Les symptômes :

- Rougeurs,
- Douleurs (picotements, sensation de brûlure, etc.),
- Aftes et ulcérations.

Les mucites sont un effet indésirable possible des traitements anti-cancéreux. Elles peuvent être de durée et d'intensité variable selon les traitements.

Elles peuvent rendre l'alimentation difficile et compliquer la poursuite de votre traitement.

Une ordonnance de bain de bouche pourra vous être prescrite par votre oncologue ou radiothérapeute.

Sucer des glaçons ou de la glace pendant le passage de la perfusion peut limiter la survenue des mucites (après avis médical).

PRENDRE SOIN DE MA BOUCHE ?

- ✓ Pour éviter les complications, les infections et ne pas retarder mon traitement (report de ma chimiothérapie, interrompre ma radiothérapie).
- ✓ Pour éviter les douleurs.
- ✓ Pour pouvoir continuer à m'alimenter malgré la perturbation du goût des aliments.
- ✓ Pour conserver une bonne qualité de vie.

COMMENT PREVENIR L'APPARITION DES MUCITES ? POURQUOI

Une bonne hygiène bucco-dentaire et quelques conseils alimentaires peuvent aider à protéger la bouche et à limiter l'apparition et l'intensité des mucites.

- **Hygiène bucco-dentaire**
 - ✓ Il est conseillé de consulter un dentiste avant de débuter un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie afin de réaliser les soins nécessaires. Pour certains traitements cette consultation est obligatoire.
 - ✓ Il est recommandé de se brosser les dents, ou appareil dentaire, après chaque repas et avant le coucher. Utilisez une brosse à dents souple.
 - ✓ Il est conseillé de se rincer la bouche à l'eau ou avec une solution à base de bicarbonate de sodium après chaque repas et au coucher à minima et idéalement après chaque collation.

Attention : Ne pas utiliser de bain de bouche contenant de l'alcool.

- **Conseils alimentaires**
 - ✓ Evitez la consommation d'alcool et de tabac qui augmente le risque de survenue de mucites et les aggrave.
 - ✓ Il est conseillé d'hydrater votre bouche et de boire fréquemment (boissons fraîches ou pétillantes, glaçons, glaces, etc.) sauf contre-indications dues aux effets indésirables de votre chimiothérapie
 - ✓ Evitez les boissons et plats trop chauds.
 - ✓ Si vous êtes sujets aux aftes habituellement, évitez les aliments acides, salés, épicés et irritants (gruyère, noix, tomate, ...)

QUE FAIRE EN CAS DE MUCITE ?

- ✓ En présence de mucites buccales, contactez votre médecin (médecin traitant, oncologue, radiothérapeute) qui pourra vous prescrire des bains de bouche adaptés à votre situation ainsi que des antidouleurs ou d'autres traitements si nécessaire.
- ✓ Ne pas hésiter à augmenter le nombre et la durée des bains de bouche et gargarismes (8 à 10 fois par jour). Des bains de bouche antalgiques ou un anesthésique local peuvent être utilisés pour soulager la douleur si le médecin le prescrit.
- ✓ En cas de forte sécheresse buccale, des substituts salivaires et/ou des médicaments pour augmenter la production de salive pourront également vous être prescrits.
- ✓ Une adaptation de votre traitement anticancéreux pourra être envisagée par votre oncologue ou radiothérapeute si nécessaire.

LES PRECAUTIONS ALIMENTAIRES POUR LIMITER LES DOULEURS

Pour limiter l'inconfort et les douleurs provoqués par les ulcérations, des mesures alimentaires sont recommandées :

- ✓ Manger lentement. La nourriture doit être coupée en petits morceaux et être bien mastiquée.
- ✓ Prendre des repas légers et fréquents plutôt que des repas importants.
- ✓ Les aliments doivent être légèrement chauds ou à température ambiante. Il est préférable d'éviter les boissons et plats brûlants.
- ✓ Les aliments durs ou croquants (noisettes, chips, etc.) sont déconseillés.
- ✓ Il est recommandé de consommer des aliments (viande, légumes, fruits) finement hachés. La nourriture pour bébé, qui est à la fois nutritive et facile à avaler, ainsi que les milk-shakes, qui renferment beaucoup de protéines, peuvent être essayés.
- ✓ Les aliments acides (tomates, raisin, pommes, etc.) sont à éviter. C'est le cas également des épices, des condiments (moutarde, ketchup), de l'alcool et du tabac.
- ✓ L'utilisation d'une paille peut limiter le contact direct entre les boissons et les muqueuses lésées.

Il est important de signaler une douleur au niveau de la bouche dès son apparition à votre médecin ou aux soignants afin d'éviter qu'elle ne s'aggrave.

Outil élaboré dans le cadre du groupe de travail régional « IDE ». Ce document ne peut se substituer à un avis médical. En cas de doute, demandez conseil à votre équipe soignante.

Figure 96 – Fiche thématique destinée aux patients sur la prise en charge des mucites (134).

Suivant cette ligne directrice, j'ai élaboré, au fur et à mesure de mes recherches bibliographiques, des « fiches conseils » traitant de la toxicité cutanée abordée dans cette thèse. J'ai voulu ces fiches très simplistes illustrant l'effet pour que le patient puisse le reconnaître plus facilement en cas d'apparition [Annexe 6]. Toutefois, sans validation d'un point de vue oncologique, il est important de préciser que ces fiches ne peuvent pas être distribuées aux patients, au risque d'entraîner de mauvaises compréhensions et d'engendrer alors une mauvaise prise en charge.

2. La place des dermo-cosmétiques

2.1. Définition

Selon l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique, « on entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (135).

A l'officine, nous disposons de nombreuses gammes de dermo-cosmétiques adaptés que nous pouvons aisément conseiller comme moyens préventifs voire curatifs des EICM.

De nos jours, il existe des marques de produits de beauté exclusivement destinés aux patients concernés par le cancer : il s'agit de MÊME (136) et Ozalys (137). La Roche Posay (138) est un laboratoire ayant élaboré des guides de prise en charge des effets secondaires cutanés avec mise à disposition d'échantillons. D'autres laboratoires sont spécialisés dans les peaux fragiles, sensibles et pathologiques tels que Codexial (139). Toutefois, de nombreuses autres gammes peuvent être adaptées à ces patients, c'est le cas de Bioderma (140), Uriage (141) ou encore SVR (142) à titre d'exemples.

2.2. Les produits d'hygiène et d'hydratation cutanée

En cancérologie, il est important d'utiliser des produits d'hygiène renfermant des actifs émoullissants et hydratants mais également des actifs apaisants diminuant le seuil de réaction de la peau.

Le pharmacien se doit de conseiller aux patients des produits adaptés pour les peaux sensibles, sans parfum, pouvant être allergisant et photosensibilisant, et sans savon, trop irritant et parfois responsable d'eczéma, en privilégiant ainsi des syndets, huiles lavantes, gel moussants ou crèmes de douche.

2.2.1. Les produits d'hygiène corporelle




Les produits d'hygiène sont destinés à nettoyer la peau de toutes salissures présentes à sa surface, à éliminer les odeurs désagréables et prévenir d'éventuelles infections cutanées tout en respectant son intégrité et préservant son rôle de barrière. Ces cosmétiques permettent de débarrasser l'épiderme des différents éléments s'y accumulant au fil de la journée tels que les particules polluantes, des poussières, les sécrétions naturelles sébacée et sudorale mais aussi des restes de cosmétiques voire des micro-organismes saprophytes et pathogènes.







Lors de la toilette, l'eau seule ne peut pas éliminer la partie des salissures qui sont de nature lipidique, des tensioactifs sont nécessaires pour l'élimination de ces éléments hydrophobes.


Un tensioactif correspond à une molécule amphiphile comportant deux parties de polarité opposée : une partie hydrophile polaire dite « tête polaire » et une partie lipophile apolaire, plus ou moins longue, appelée « chaîne grasse ». Cette double affinité permet au tensioactif de se placer à l'interface entre l'eau et un milieu hydrophobe et de modifier les forces de tension entre ces deux surfaces en diminuant la tension superficielle qui y est présente, d'où le terme de « agent de surface », « surfactif » ou « surfactant ».

Les tensioactifs associent plusieurs propriétés : effet mouillant, émulsionnant, moussant, dispersant et solubilisant leur conférant un pouvoir détergent sans, toutefois, entraîner une élimination excessive du film hydrolipidique et des lipides constituant le ciment inter-cornéocytaire (143).

A ces tensioactifs, sont incorporés des actifs complémentaires tels que les agents sur-graissants dont on retrouve notamment la glycérine, des huiles végétales comme l'huile d'argan ou l'huile d'argousier et également des beurres végétaux tels que le beurre de karité, entre autres, mais également des parfums voire des huiles essentielles apportant sensorialité, principalement pour le plaisir du consommateur.

	Nom du Laboratoire	Dénomination et composition	Présentation
Produits d'hygiène	MÊME®	Huile lavante - <i>Gelée Royale bio</i> - <i>Niacinamide</i> - <i>Extrait de Concombre bio</i>	
	Ozalys®	Crème de douche Corps et cuir chevelu « Soin Douceur » - <i>Aquacacteen</i> - <i>Pro-Vitamine B5</i> - <i>SABO® SOL RF</i> - <i>Glycérine</i>	
		Crème nettoyante hygiène intime « Soin Délicat » - <i>Acide Lactique</i> - <i>Aquacacteen</i> - <i>SABO® SOL RF</i>	

Codexial®	<p>Soin lavant surgras</p> <p><i>Enrichi en Cuivre et en Zinc</i></p>	
	<p>Pain nettoyant anti-dessèchement</p> <p>- Actifs sur-graissants apaisants : Huile Végétale, Beurre de Karité, Provitamine B5 et Amidon de Riz</p> <p>- Actifs hydratants : Acide Hyaluronique et Glycérine</p>	
	<p>Emulsion relipidante</p> <p><i>Enrichi en Provitamine B5, actif reconnu pour ses propriétés réparatrices, hydratantes et apaisantes</i></p>	
La Roche Posay®	<p>Lipikar Huile lavante AP+</p>	
	<p>Lipikar Surgras Douche-crème</p>	
Bioderma®	<p>Atoderm Intensive Gel moussant</p>	

	Uriage®	Xémose Huile lavante	
--	---------	----------------------	---

Dans ce tableau, sont présentés des exemples, de façon non exhaustif, de cosmétiques utilisés pour l'hygiène corporelle et nous pouvons distinguer différents types de formulations galéniques :




- Des gels moussants qui restent les produits d'hygiène corporelle les plus utilisés quotidiennement. Ils associent la plupart du temps des tensioactifs doux avec un agent gélifiant hydrophile et se transforment en mousse plutôt abondante sous l'effet de l'eau et du massage.
- Des crèmes de douche dont la texture onctueuse est très appréciée apportent les qualités adoucissantes d'une crème, en particulier les propriétés émoullientes et protectrices grâce à la présence de glycérine et/ou d'huiles végétales.
- Des huiles lavantes, faites à partir d'huiles végétales en association à des mélanges de tensioactifs anioniques et amphotères pour leurs propriétés moussantes et de tensioactifs non ioniques afin d'améliorer l'hydrophilie et de faciliter le rinçage. Relipidantes, ces huiles sont adaptées pour les peaux très sèches et atopiques et laissent un film protecteur à la surface de la peau après le rinçage, ce qui permet de lutter contre la sécheresse cutanée.
- Le soin surgras est enrichi en agents surgraissants (huile d'amande douce, huile d'argan, beurre de karité,...) et en glycérine pour le but d'éviter le dessèchement de la peau et de préserver le confort cutané.
- Le pain nettoyant dit « pain dermatologique » ou encore « syndet solide » représente un « savon sans savon » obtenu à partir de tensioactifs anioniques souvent associés à des amphotères ainsi qu'à d'autres actifs complémentaires améliorant les qualités et la présentation : des plastifiants (20 à 30%) permettant la texture de pain, des stabilisateurs de mousse, des ajusteurs de pH et des charges pour améliorer la cohésion tout en diminuant la concentration en tensioactifs. Des agents surgraissants peuvent être rajoutés leur permettant d'être moins desséchants que les savons traditionnels.

2.2.2. Les produits d'hydratation cutanée







Dans la lutte contre la déshydratation cutanée, les objectifs sont multiples : apporter une quantité d'eau d'origine exogène, maintenir cette eau au sein du stratum corneum, contrôler les échanges naturels de l'eau au niveau de cette couche cornée et limiter l'évaporation de l'eau intrinsèque.



Il est nécessaire d'apporter à la peau des substances pouvant répondre à ces attentes :

- Des agents hygroscopiques permettant d'accroître la capacité de rétention de l'eau par le stratum corneum et, parmi lesquels, il est habituel de distinguer les humectants (glycérol, sorbitol et propylène glycol) et les composants du Natural Moisturizing Factors (NMF), facteurs naturels d'hydratation regroupant l'acide pyrrolidone carboxylique, l'acide lactique, l'urée, des glucides et des ions minéraux (chlorure, sodium et potassium).
- Les contre-types des lipides épidermiques correspondant à des lipides identiques ou proches de ceux retrouvés dans les espaces inter-cornéocytaires et considérés comme éléments régulateurs des mouvements de l'eau au niveau du stratum corneum. Sont utilisés à ce titre des acides gras tels que ceux contenus dans les huiles de bourrache et d'onagre ainsi que des céramides susceptibles de s'y incorporer et stabiliser le ciment inter-cornéocytaire.
- Des agents actifs de surface situés à l'interface des phases lipidique et aqueuse diminuant la tension interfaciale au sein du stratum corneum et venant ainsi renforcer l'activité émolliente. Les plus anciennement retrouvés sont les filmogènes hydrophobes tels que la vaseline, les paraffines, les huiles de silicone, les cires animales et végétales ainsi que les huiles végétales. Aussi, existent des filmogènes hydrophiles comme l'acide hyaluronique et les glycosaminoglycanes, constituants de la substance fondamentale dermique (144).

	Nom du laboratoire	Dénomination et composition	Présentation
Produits d'hydratation cutanée	MÊME®	Crème pour le visage - <i>Beurre de Karité</i> - <i>Allantoïne</i> - <i>Huile de Camélia Japonica</i>	
		Crème pour le corps - <i>Gel d'Aloe Vera</i> - <i>Huile de Noyau d'Abricot</i> - <i>Miel de Tilleul bio</i>	
	Ozalys®	Crème hydratante jour et nuit « Soin Précieux » - <i>MATRIXYL® 3000</i> - <i>Aquacacteen</i> - <i>CM-Glucan</i> - <i>Beurre de Pêche</i> - <i>Glycérine</i>	

	<p>Brume hydratante corps « Soins Caresse »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aquacacteen - CM-Glucan - Pro-Vitamine B5 	
Codexial®	<p>Baume réparateur</p> <p>Enrichi en Provitamine B5 et beurre de Karité</p>	
La Roche-Posay®	Tolériane Sensitive crème	
	Lipikar Baume AP+M	
Bioderma®	Cicabio Restor	
	Atoderm Intensive Baume	


Produits d'hydratations pour mains et pieds	Uriage®	Bariéderm Cica Daily	
		Xémose Crème relipidante	
	MÊME®	<p>Sérum Mains et Pieds</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gel d'Aloe Vera bio - Beurre de Mangue - Huile d'Amande Douce - AquaxylTM 	
	OzalyS®	<p>Crème hydratante mains, pieds et ongles « Soin Absolu »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aquacacteen - Pro-Vitamine B5 - Beurre de Karité - Huile de Macadamia - Glycérine 	
	Codexial®	<p>Baume mains réparateur</p> <p>Enrichi en Provitamine B5 et beurre de Karité</p>	
Uriage®	<p>Bariéderm Crème mains</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eau Thermale d'Uriage - Glycérine - Miel de Manuka 		



Sticks pour sécheresse labiale	Akiléine®	<p>Baume Hydra-défense</p> <ul style="list-style-type: none"> - Huile de Cameline - Huile Pépins de Raisin - Lipesters® de Soie (brevet exclusif) 	
	Codexial®	Soin lèvres	
	Bioderma®	Atoderm Stick lèvres	
	Uriage®	Bariederm Cica Lèvres	

2.3. Les kératolytiques

Un produit kératolytique permet de décoller et éliminer la couche de kératine de la peau. Deux substances sont utilisées en cancérologie : l'urée à une concentration comprise entre 10 et 30% et l'acide salicylique entre 2 et 6%.

Leurs indications sont principalement les lésions hyperkératosiques mais ils concernent aussi l'hyperkératose dans le syndrome main-pied ou lors de fissures cutanées. L'utilisation de ces produits doit être supervisée par un dermatologue (voire podologue si les lésions se situent au niveau du pied).




Produits kératolytiques	Codexial®	<p>EmulKera</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urée + Acide Lactique - Acide Salicylique - Amidon de Riz - Glycérine 	
-------------------------	-----------	--	---



	Avène®	<p>Akerat 30 Crème Zones localisées</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Urée et acide lactique</i> - <i>Acide salicylique à 2%</i> - <i>Eau thermale d'Avène</i> 	
	SVR®	<p>Xérial 50 Extrême Crème Pieds</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Urée pure</i> - <i>Concentration élevée en acide salicylique</i> 	

2.4. Les protections solaires SPF 50+

L'exposition solaire représentant un facteur de risque de développement de cancers, la photoprotection est indispensable quel que soit le type d'effet secondaire cutané.

En règle générale, le choix du produit de protection solaire dépend du phototype de peau, des éventuels antécédents de réaction photo-allergique et de l'intensité de l'exposition solaire. Toutefois, un patient sous anticancéreux doit privilégier les protections solaires d'indice élevé SPF 50+ afin d'éviter les réactions de photosensibilisation et limiter au maximum les risques de séquelles pigmentaires.

Produits de protection solaire	La Roche-Posay®	<p>Anthelios Crème solaire visage SPF 50+</p> <p><i>Protection contre les UVA et UVB</i></p>	
		<p>Anthelios Crème solaire en lait corps SPF 50+</p> <p><i>Protection contre les UVA et UVB</i></p>	
		<p>Anthelios Crème solaire en stick lèvres SPF 50+</p> <p><i>Protection contre les UVA et UVB</i></p>	

	Bioderma®	Photoderm Minéral SPF 50+ <i>Protection contre les UVA et UVB</i>	
		Photerpès SPF 50+ <i>Protection contre les UVA et UVB</i>	

2.5. Les produits plus spécifiques


2.5.1. Syndrome main-pied

L'apparition d'un syndrome main-pied, ou tout du moins l'évolution de sa gravité, peut être prévenue par une hydratation quotidienne (Cf. « Produits d'hydratation pour mains et pieds » dans le tableau regroupant les produits hydratants).

Des produits plus spécifiques, c'est-à-dire plus riches et mieux adaptés au SMP, existent également tels que ceux retrouvés dans les gammes MÊME et Ozalys (détaillés dans le tableau ci-dessous).

De plus, une application sous occlusion permet une meilleure efficacité lors de sa prise en charge. C'est ainsi que l'utilisation des « Gants de soin » et des « Chaussons de soin » ou bien même d'un simple gant en coton par-dessus l'application du sérum potentialise son effet en créant un milieu occlusif. Toutefois, il nous faut remarquer que l'occlusion ne doit pas dépasser une durée de 1H au risque d'induire ensuite une macération.

En cas de formes hyperkératosiques, des émoullients kératolytiques à l'urée peuvent être utilisées (Cf. « Produits kératolytiques ») alors que des lésions plutôt inflammatoires nécessitent l'application de dermocorticoïdes de classe I (prescrits uniquement sur ordonnance suite à une consultation médicale).


MÊME®	Sérum Mains et Pieds - Gel d'Aloe Vera bio - Beurre de Mangue - Huile d'Amande Douce - AquaxylTM	
-------	--	---

	<p>Gants de soin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gel d'Aloe Vera bio - Beurre de Mangue - Huile d'Amande Douce - AquaxyITM 	<p><u>Modalités d'utilisation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Répartir le sérum à l'intérieur des gants ou chaussons et les séparer avant d'enfiler - Rabattre la languette autour du poignet/de la cheville et la coller à l'aide de l'étiquette pour mettre le gant/chausson en occlusion - Laisser agir durant 30 minutes à 1 heure maximum puis les retirer - Faire pénétrer l'excédent de sérum en se massant les mains/pieds <p><u>Efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apaisent, hydratent et aident à réparer les mains fragilisées <ul style="list-style-type: none"> - Luttent contre le dessèchement - Diminuent les rougeurs - Soulagent des sensations d'inconfort 
	<p>Chaussons de soin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Même composition que les Gants de soin 	
<p>Ozalys®</p>	<p>Crème hydratante mains, pieds et ongles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aquacacteen - Pro-Vitamine B5 - Beurre de Karité - Huile de Macadamia - Glycérine 	

2.5.2. Fissures cutanées

La prise en charge de fissures cutanées repose sur différents produits agissant comme « pansement protecteur » qui comble la fissure tout en apportant une réhydratation par action émollissante et une réparation cellulaire permettant la cicatrisation cutanée..

De même, la crème cicatrisante peut être placée sous pansement occlusif le soir durant la nuit afin d'améliorer son efficacité.

<p>Codexial®</p>	<p>Onguent karité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurre de Karité (7%) - Glycérine (25%) - Provitamine B5 - Acide Hyaluronique - Complexe breveté Oléo-Barrière® 	
------------------	--	---

Avène®	<p style="text-align: center;">Cicalfate+ Crème réparatrice protectrice</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complexe C⁺-Restore™ - Eau thermale d'Avène - Sulfates de cuivre et de zinc 	
SVR®	<p style="text-align: center;">Xerial Fissures et crevasses</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5% d'urée - 8% de glycérol - 5% de beurre de karité - Allantoïne 	
URGO®	<p style="text-align: center;">Filmogel® URGO Crevasses Mains</p> <ul style="list-style-type: none"> - Huile de germe de blé - Nitrocellulose - Huile de ricin 	
	<p style="text-align: center;">Filmogel® URGO Crevasses Talons</p> <ul style="list-style-type: none"> - Huile de germe de blé - Nitrocellulose - Huile de ricin 	

2.5.3. Maquillage thérapeutique

Certains effets secondaires cutanés dus aux traitements oncologiques, notamment les éruptions acnéiformes, peuvent impacter la qualité de vie du patient de par leur aspect inesthétique et leur caractère affichant.







L'objectif du maquillage thérapeutique est de rendre moins visibles, en toute sécurité, des lésions « affichantes » situées au visage ou sur toute autre partie du corps et perturbant la vie au quotidien. Ainsi, il permet d'améliorer l'estime de soi rendant possible la reprise d'une vie sociale, des loisirs et activités voire même du travail bien plus facile pour le patient qui en est atteint.

A l'origine du concept, Alain Barthélémy, maquilleur professionnel, a créé un atelier de maquillage destiné aux grands brûlés au centre de cure de La Roche Posay®. C'est devant la satisfaction des patients qu'il s'est vu inciter les laboratoires à développer de tels produits « correcteurs » adaptés à des pathologies cutanées c'est-à-dire des substances, d'une part, plus riches en pigments qu'un fond de teint classique afin d'être suffisamment couvrants tout en gardant une texture souple, facile à étaler et, d'autre part, ne présentant aucun risque d'irritation ou d'allergie, au même titre qu'un soin dermatologique (145).

Ces caractéristiques font références à la sécurité de leur emploi et permettent ainsi d'employer le terme de « maquillage médical ».

Depuis, des études ont démontré que l'utilisation de ce maquillage par des patientes traitées pour un cancer avait un impact significativement positif sur leur qualité de vie (146).

Le maquillage dit « thérapeutique » a comme fonctions principales le « camouflage » et la « correction » au travers des crèmes teintées, des correcteurs de teint, des fonds de teint ou encore des poudres correctrices. Ces produits doivent être de haute tolérance, sans parfum, non comédogènes, hypoallergéniques, de longue tenue et résistants à l'eau et à la sueur (147).

Crème de teint	MÊME®	BB crème - Extrait d'Avoine Bio - Vitamine E - Pigments Minéraux	
	La Roche-Posay®	Toleriane Fond de teint Crème	
Correcteur de teint	MÊME®	Correcteur de teint - Huile de Jojoba Bio - Huile de Canneberge Bio - Pigments minéraux	
	La Roche-Posay®	Toleriane Teint minéral	
Poudre de teint	MÊME®	Poudre bonne mine - Cire de Jojoba et de Fleur de Grenade - Tapioca Bio - Pigments minéraux	
	La Roche-Posay®	Toleriane Poudre de soleil	

CONCLUSION

Interlocuteur privilégié du patient de par sa proximité et sa disponibilité, le pharmacien officinal est présent au cours des différentes étapes de la maladie.

L'incitation au dépistage, l'écoute et le conseil sont des qualités indéniables nécessaires à la bonne pratique de notre profession. De plus, le pharmacien se doit d'apporter des informations pertinentes et fiables à ses patients tout en prenant en compte leur environnement social permettant ainsi de motiver leur adhésion thérapeutique.

D'ici à 2025, les traitements anticancéreux seront dans presque la moitié des cas utilisés par voie orale, permettant au patient d'être soigné à domicile avec alors une prise en charge grandissante au niveau des structures de ville comme la pharmacie d'officine (2).

Dans les cas comparables à l'apparition d'une toxicité cutanée, effets indésirables impactant aussi bien physiquement que psychologiquement et pouvant aller jusqu'à retarder la prise en charge thérapeutique voire même être à l'origine d'une inobservance médicamenteuse, le pharmacien tient un rôle fondamental dans la prévention et la gestion de ces toxicités secondaires.

En réalisant quotidiennement ces activités de pharmacie clinique oncologique, le pharmacien officinal joue ainsi pleinement son rôle d'acteur de santé publique. Cependant, la complexification croissante dans ce domaine oblige une actualisation constante de ses connaissances à l'aide de formation continue.

Dans cette ligne directrice, et par volonté de continuité pharmaceutique dans le parcours de soins du patient, des entretiens pharmaceutiques officinaux ont été récemment conventionnés pour les patients sous chimiothérapie orale (148).

Les objectifs de cet accompagnement par le pharmacien sont multiples : rendre le patient autonome et acteur de son traitement, favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux, informer le patient et obtenir ainsi l'adhésion thérapeutique, l'aider dans la gestion de ses traitements, prévenir les effets indésirables et les gérer en cas de survenue, et enfin, assurer une prise en charge coordonnée du patient.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux regroupant indications, modes d'administration et disponibilité par classe thérapeutique (58) .

LES ALKYLANTS

- Les moutardes azotées ou oxazaphosphorines

Molécules		Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Cyclophosphamide				
	ENDOXAN® 500 ou 1000 mg	- Traitement des cancers du sein, de l'ovaire, de la vessie et des testicules	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	ENDOXAN® 50mg	- Traitement des lymphomes, des leucémies lymphoblastiques et des myélomes multiples - Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des neuroblastomes - Traitement des sarcomes	Voie orale	Disponible à l'officine
		Traitement de conditionnement des allo- et auto-greffes de moelle osseuse		
Melphalan				
	ALKERAN® 50mg/10mL	- Traitement des cancers de l'ovaire et du sein - Traitement des hémopathies malignes - Traitement du neuroblastome chez l'enfant	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	ALKERAN® 2mg	- Traitement des cancers de l'ovaire et du sein - Traitement des myélomes multiples	Voie orale	Disponible à l'officine
	Chlorambucil CHLORAMINOPHENE® 2mg	Traitement des lymphomes et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Voie orale	Disponible à l'officine
	Ifosfamide HOLOXAN® 1000 ou 2000 mg	- Traitement des cancers du sein, de l'ovaire, de l'utérus et des testicules - Traitement de cancers du poumon et de sphère ORL - Traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës et des lymphomes - Traitement des sarcomes et ostéosarcomes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Estramustine ESTRACYT® 140mg	Traitement des cancers de la prostate	Voie orale	Disponible à l'officine
Pipobroman VERCYTE® 25mg	Traitement de la maladie de Vaquez	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 19 – Indications, modes d'administration et disponibilités des moutardes azotées.

- Les nitroso-urées

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Carmustine BICNU® 100mg	- Traitement des lymphomes et des myélomes multiples - Traitement des mélanomes - Traitement des tumeurs cérébrales malignes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Fotemustine MUPHORAN® 200mg/4mL	- Traitement du mélanome - Traitement des tumeurs malignes cérébrales	Voie intraveineuse	Disponible à l'officine
Lomustine BELUSTINE® 40mg	- Traitement des cancers du poumon - Traitement des lymphomes et des myélomes - Traitement des mélanomes - Traitement des tumeurs malignes cérébrales	Voie orale	Réserve Hospitalière
Streptozocine ZANOSAR® 1g	Traitement de certaines tumeurs du pancréas	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Bendamustine LEVACT® 25 ou 100 mg	Traitement des lymphomes, des myélomes multiples et des leucémies lymphoïdes chroniques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 20 – Indications, modes d'administration et disponibilités des nitroso-urées.

- Les sels de platine

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Cisplatine 1mg/mL	- Traitement des cancers du testicule, de la prostate, de la vessie, du col de l'utérus, de l'ovaire et de l'endomètre - Traitement des cancers du poumon, de la sphère ORL, de l'œsophage et de l'estomac	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Carboplatine 10 mg/mL	- Traitement des cancers de l'ovaire - Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Oxaliplatine ELOXATINE® 5mg/mL	Traitement des cancers colorectaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 21 – Indications, modes d'administration et disponibilités des sels de platine.

- Les alkyles alcanes sulfonates

Molécules		Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Busulfan				
	BUSILVEX® 6mg/mL	Traitement de conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	MYLERAN® 2mg	- Traitement des leucémies myéloïdes chroniques - Traitement de conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 22 – Indications, modes d'administration et disponibilités des alkyles alcanes sulfonates.

- Les triazènes et hydrazines

Molécules		Indications	Voies d'administration	RH / Officine
	Dacarbazine DETICENE® 100mg	- Traitement des mélanomes - Traitement des lymphomes - Traitement des sarcomes des tissus mous	Voies intraveineuse et intra-artérielle	
Témozolomide				
	TEMODAL® 2,5mg/mL	Traitement des glioblastomes multiformes, des astrocytomes et des gliomes malins	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	TEMODAL® 5 ou 20 ou 100 ou 140 ou 180 ou 250 mg		Voie orale	Réserve Hospitalière
	Procarbazine NATULAN® 50mg	- Traitement des lymphomes - Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des tumeurs cérébrales	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 23 – Indications, modes d'administration et disponibilités des triazènes et hydrazines.

- Les éthylènes imines

Molécules		Indications	Voies d'administration	RH / Officine
	Thiotepa TEPADINA® 15 ou 100 mg	Traitement de conditionnement de greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques	Voie injectable	Réserve Hospitalière
	Altrétamine HEXALEN® 50mg HEXASTAT® 100mg	- Traitement des cancers de l'ovaire - Traitement des cancers du poumon à petites cellules	Voie orale	Réserve Hospitalière

Mitomycine-C			
AMETYCINE® 10mg	Traitement des adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum et du sein	Voies intraveineuse et intra-artérielle	Disponible à l'officine
AMETYCINE® 40mg	Traitement des cancers de la vessie	Voie intravésicale	Disponible à l'officine

Tableau 24 – Indications, modes d'administration et disponibilités des éthylènes imines.

- Les dérivés de tétrahydro-isoquinolines

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Trabectedine YONDELIS 0,25 ou 1 mg	- Traitement des cancers de l'ovaire - Traitement des sarcomes des tissus mous évolués	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 25 – Indications, modes d'administration et disponibilités des tétrahydro-isoquinolines.

LES ANTI-METABOLITES

- Les anti-foliques

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Méthotrexate			
LEDERTREXATE® 50mg/2mL	- Traitement des carcinomes des voies aérodigestives supérieurs et du poumon à petites cellules - Traitement des carcinomes vésicaux et adénocarcinomes mammaires et ovariens - Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes non hodgkiniens	Voies intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire	Disponible à l'officine
METHOTREXATE® 2,5 mg/mL 100 mg/mL	- Traitement des tumeurs malignes cérébrales - Traitement des ostéosarcomes et des choriocarcinomes placentaires	Voies intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire	Réserve Hospitalière
Pémétréxed ALIMTA® 100 ou 500 mg	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des mésothéliomes pleuraux et péritonéaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Raltitrexed TOMUDEX® 2mg	Traitement des cancers colorectaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 26 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anti-foliques.

- Les anti-puriques

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
6-mercaptopurine	Traitement des leucémies	Voie orale	Disponible à l'officine

XALUPRINE® 20mg/mL PURINETHOL® 50mg	aiguës lymphoblastiques et myéloïdes		l'officine
6-thioguanine LANVIS® 40mg	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques	Voie orale	Réserve Hospitalière
Fludarabine			
FLUDARA® 50mg	Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
FLUDARA® 10mg		Voie orale	Disponible à l'officine
Pentostatine NIPENT® 10mg	Traitement des leucémies à tricholeucocytes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Cladribine			
LEUSTATINE® 1mg/mL	Traitement des leucémies à tricholeucocytes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
LITAK® 2 mg/mL		Voie sous-cutanée	Disponible à l'officine
Nelarabine ATRIANCE® 5mg/mL	Traitement des leucémies aiguës et des lymphomes lymphoblastiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Clofarabine EVOLTRA® 1mg/mL	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 27 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anti-puriques.

- Les anti-pyrimidiques

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
5-Fluorouracile FLUOROURACILE® 50mg/mL	- Traitement des cancers colorectaux - Traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage - Traitement des adénocarcinomes digestifs, mammaires et ovariens	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Capécitabine XELODA® 150 ou 500 mg	- Traitement des cancers du sein - Traitement des cancers colorectaux - Traitement des cancers de l'estomac	Voie orale	Disponible à l'officine
Cytarabine ARACYTINE® 100mg ou 1g ou 2g	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques	Voies intraveineuse et intrarachidienne	Disponible à l'officine
Gemcitabine GEMZAR® 200 ou 1000 mg	Traitement des cancers du sein, de l'ovaire et de la vessie Traitement des cancers du poumon non à petites cellules Traitement de l'adénocarcinome du pancréas	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tégafur/Uracile FUFT®	Traitement des cancers colorectaux	Voie orale	
Azacytidine VIDAZA® 25mg/mL	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes et des syndromes myélodysplasiques	Voie sous-cutanée	Réserve Hospitalière
Décitabine DACOGEN® 50 mg	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 28 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anti-pyrimidiques.

- Autre antinéoplasique

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Hydroxyurée HYDREA® 500mg	Traitement des hémopathies malignes	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 29 – Indication, mode d'administration et disponibilité de l'hydroxyurée.

LES MODIFICATEURS DE L'ADN

- Les inhibiteurs de la topoisomérase I

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Irinotécan CAMPTO® 20mg/mL	Traitement des cancers colorectaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Topotecan			
HYCAMTIN® 4mg	- Traitement des cancers de l'ovaire et du col de l'utérus - Traitement des cancers du poumon à petites cellules	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
HYCAMTIN® 0,25 ou 1 mg	Traitement des cancers du poumon à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 30 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs de topoisomérase I.

- Les inhibiteurs de la topoisomérase II

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Anthracyclines de première génération			
Daunorubicine			
CERUBIDINE® 20mg	Traitement des leucémies et des lymphomes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Forme liposomale DAUNOXOME® 2mg/mL	Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral	Voie injectable	Réserve Hospitalière
Doxorubicine			
ADRIBLASTINE® 10 ou 50 mg	- Traitement des cancers du sein, des ovaires et de vessie	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

		<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cancers de l'estomac et des poumons - Traitement des leucémies et des lymphomes - Traitement des ostéosarcomes et des sarcomes des tissus mous 		
	MYOCET® 50mg	Traitement des cancers du sein métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	CAELYX® 2mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cancers du sein et de l'ovaire - Traitement des myélomes multiples - Traitement du sarcome de Kaposi associé au SIDA 	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Anthracyclines de seconde génération				
	Epirubicine FARMORUBICINE® 10 ou 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cancers du sein et de l'ovaire - Traitement des cancers de la sphère ORL, de l'œsophage, de l'estomac, du foie et du pancréas - Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des lymphomes - Traitement des sarcomes des tissus mous 	Voie intraveineuse	Disponible à l'officine
Idarubicine				
	ZAVEDOS® 1 mg/mL	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	ZAVEDOS® 5 ou 10 ou 25 mg	Traitement des leucémies aiguës myéloïdes	Voie orale	Disponible à l'officine
	Mitoxantrone NOVANTRONE® 2 mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cancers du sein et de la prostate - Traitement des leucémies et des lymphomes 	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Epipodophyllotoxines				
Etoposide				
	ETOPOPHOS® 100mg	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cancers du sein et des carcinomes embryonnaires du testicule - Traitement des cancers du poumon à petites cellules et non à petites cellules - Traitement des lymphomes et des leucémies aiguës - Traitement des chorio-carcinomes placentaires 	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	CELLTOP® 25 ou 50 mg	- Traitement des cancers du sein et des carcinomes embryonnaires du testicule	Voie orale	Disponible à l'officine

		- Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des lymphomes et des leucémies aiguës - Traitement des chorio-carcinomes placentaires		
Antibiotique cytotoxique				
Dactinomycine COSMEGEN® 0,5mg		- Traitement des carcinomes du testicule - Traitement des chorio-carcinomes placentaires - Traitement des rhabdomyosarcomes et des sarcomes d'Ewing - Traitement des tumeurs de Wilms	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Agent scindant				
Bléomycine 15mg		- Traitement des carcinomes épidermoïdes et du testicule - Traitement des lymphomes	Voies intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	Disponible à l'officine

Tableau 31 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs de topoisomérase II.

- Les inhibiteurs des histones désacétylases (IHDAC)

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Panobinostat FARYDAK® 10 ou 15 ou 20 mg	Traitement des myélomes multiples	Voie orale	Réserve Hospitalière

Tableau 32 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs des histones désacétylases.

LES POISONS DU FUSEAU

- Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Vinca-alcaloïdes			
Vincristine ONCOVIN® 1 mg/mL	- Traitement des cancers du sein - Traitement des cancers du poumon à petites cellules - Traitement des lymphomes et des leucémies aiguës lymphoblastiques - Traitement des neuroblastomes - Traitement des ostéosarcomes et des rhabdomyosarcomes - Traitement des sarcomes d'Ewing et des tumeurs de Wilms	Voie intraveineuse	Disponible à l'officine
Vinblastine VELBE® 10mg	- Traitement des cancers du sein, de l'ovaire et des testicules	Voie intraveineuse	Disponible à l'officine

	- Traitement des cancers du rein et de la vessie - Traitement des lymphomes - Traitement des choriocarcinomes placentaires - Traitement du sarcome de Kaposi		
Vinorelbine			
NAVELBINE® 10mg/mL	- Traitement des cancers du sein métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
NAVELBINE® 20 ou 30 mg	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine
Vindésine ELDISINE® 5mg	- Traitement des cancers du sein - Traitement des cancers broncho-pulmonaires, des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage - Traitement des lymphomes et des leucémies aiguës lymphoblastiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Vinflunine JAVLOR® 25 mg/mL	Traitement des carcinomes urothéliaux avancés ou métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Autres			
Eribuline HALAVEN® 0,44 mg/mL	- Traitement des cancers du sein - Traitement des liposarcomes	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 33 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline.

- Les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Taxanes			
Paclitaxel ABRAXANE® 5 mg/mL	- Traitement des cancers du sein métastatiques - Traitement des adénocarcinomes du pancréas - Traitement des cancers du poumon à petites cellules	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Docétaxel TAXOTERE® 20mg/mL	- Traitement des cancers du sein localement avancés ou métastatiques - Traitement des cancers de la prostate - Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des adénocarcinomes gastriques métastatiques et des adénocarcinomes de l'estomac - Traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Cabazitaxel JEVATANA® 60mg	Traitement des cancers de la prostate métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 34 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline.

L'IMMUNOTHERAPIE CONVENTIONNELLE

- Interférons (IFN) et interleukines

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Interférons			
IFN alpha 2A ROFERON-A® 3MUI/0,5mL	- Traitement des cancers du rein - Traitement des mélanomes malins - Traitement de certaines leucémies et de certains lymphomes	Voie sous-cutanée	Disponible à l'officine
IFN alpha 2B INTRONA® 10MUI/1mL	- Traitement des lymphomes folliculaires non hodgkiniens, de certaines leucémies et des myélomes multiples - Traitement des mélanomes malins disséminés - Traitement des tumeurs carcinoïdes	Voie sous-cutanée	Disponible à l'officine
Interleukine			
Interleukine 2 PROLEUKIN® 18MUI	Traitement des adénocarcinomes rénaux	Voies intraveineuse ou sous-cutanée	Réserve Hospitalière

Tableau 35 – Indications, modes d'administration et disponibilités des interférons et interleukines.

- Autres immunomodulateurs

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Bacille de Calmette et Guérin (BCG) IMMUCYST® 81 mg	Traitement des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie	Voie intra-vésicale	Réserve Hospitalière
Imiquimod ALDARA® 5% crème	Traitement des carcinomes basocellulaires	Voie cutanée	Disponible à l'officine
TNF-alpha 1A BEROMUN® 1mg TASONERMINE® 1mg	Traitement des sarcomes des tissus mous	Voie intra-lésionnelle	Réserve Hospitalière

Tableau 36 – Indications, modes d'administration et disponibilités des autres immunomodulateurs.

LES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE

- Les inhibiteurs du CTLA-4

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Ipilimumab YERVOY® 5mg/mL	- Traitement des cancers du rein - Traitement des mélanomes malins non résecables ou métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 37 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs du CTLA-4

- Les inhibiteurs du PD-1

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Pembrolizumab KEYTRUDA® 25mg/mL	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des mélanomes malins - Traitement des lymphomes hodgkiniens	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Nivolumab OPDIVO® 10mg/mL	- Traitement des carcinomes épidermoïde de la tête et du cou - Traitement des carcinomes urothéliaux de la vessie	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
	Traitement des cancers du rein		

Tableau 38 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs du PD-1.

- Les inhibiteurs du ligand au PD-1 (PD-L1)

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Atezolizumab TECENTRIQ® 1200mg	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des carcinomes urothéliaux de la vessie	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Avelumab BAVENCIO® 20mg/mL	Traitement des carcinomes à cellules de Merkel métastatiques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 39 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs du PD-L1.

LES IMID : LE THALIDOMIDE ET SES DERIVES

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Thalidomide 50mg	Traitement des myélomes multiples	Voie orale	Réserve Hospitalière
Lénalidomide REVLIMID® 2,5 ou 5 ou 7,5 ou 10 ou 15 ou 20 ou 25 mg	- Traitement des lymphomes à cellules du manteau - Traitement des myélomes multiples - Traitement des syndromes myélodysplasiques	Voie orale	Réserve Hospitalière
Pomalidomide IMNOVID® 1 - 2 - 3 ou 4 mg	Traitement des myélomes multiples en rechute ou réfractaires	Voie orale	Réserve Hospitalière

Tableau 40 – Indications, modes d'administration et disponibilités des IMiDs.

LES ANTICORPS BISPECIFIQUES

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Blinatumomab BLINCYTO	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute o	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 41 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anticorps bispécifiques.

LES CELLULES CAR-T

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Tisagenlecleucel KYMRIAH® 1,2millions/6millions	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute et/ou réfractaires et lymphomes anaplasiques à grandes cellules en rechute et/ou réfractaires	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Axicabtagène ciloleucel YESCARTA® 0,4-2 millions de cellules	Traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en cas de rechute et/ou réfractaires et des lymphomes B médiastinaux primitifs à grandes cellules en rechute et/ou réfractaires	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 42 – Indications, modes d'administration et disponibilités des CAR-T.

INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES

Inhibiteurs des facteurs de croissance

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Anticorps monoclonaux contre l'EGFR			
Cétuximab ERBITUX® 5mg/mL	- Traitement des cancers colorectaux - Traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Panitumumab VECTIBIX® 20mg/mL	Traitement des cancers colorectaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Anticorps monoclonaux contre le HER2			
Trastuzumab			
HERCEPTIN® OGIVRI® TRAZIMERA® 150mg	- Traitement des cancers du sein - Traitement des adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction oesogastrique	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
HERZUMA® KANJINTI® ONTRUZANT® 150 ou 420 mg	- Traitement des cancers du sein - Traitement des adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction oesogastrique	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
HERCEPTIN® 600mg/5mL	Traitement des cancers du sein	Voie sous-cutanée	Réserve Hospitalière
Pertuzumab PERJETA® 420mg/14mL	Traitement des cancers du sein	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 43 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anticorps monoclonaux inhibiteurs de facteurs de croissance.

Inhibiteurs de l'angiogénèse

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Anticorps monoclonaux contre le VEGF			
Bévacizumab AVASTIN® 25mg/mL	- Traitement des cancers du sein, de l'ovaire, du col de l'utérus et des trompes de Fallope - Traitement des cancers colorectaux, péritonéaux et du rein - Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Ramucirumab CYRAMZA® 10mg/mL	- Traitement des cancers de l'estomac et des cancers colorectaux - Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des adénocarcinomes de la jonction oesogastrique	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 44 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'angiogenèse.

Anticorps monoclonaux contre les Clusters de Différenciation

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Anticorps monoclonaux dirigés contre le CD20			
Rituximab MABTHERA® RIXATHON® TRUXIMA® 10mg/mL	Traitement des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies lymphoïdes chroniques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Obinutuzumab GAZYVARO® 1000mg	Traitement des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies lymphoïdes chroniques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Anticorps monoclonal dirigé contre le CD52			
Alemtuzumab CAMPATH® 30mg/mL	Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Anticorps monoclonal dirigé contre le CD38			
Daratumumab DARZALEX® 20mg/mL	Traitement des myélomes multiples	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 45 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anticorps monoclonaux dirigés contre les Clusters de Différenciation.

Anticorps conjugués

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Anticorps conjugués à une toxine			
Brentuximab-vedotin ADCETRIS® 50mg	Traitement des lymphomes hodgkiniens, cutanés à cellules T et anaplasiques à grandes cellules	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Trastuzumab-emtansine KADCYLA® 100 ou 160 mg	Traitement des cancers du sein	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Anticorps conjugués à un agent radioactif			
Ibritumomab-tiuxétan ZEVALIN® 1,6mg/mL	Traitement des lymphomes folliculaires non hodgkiniens	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 46 – Indications, modes d'administration et disponibilités des anticorps monoclonaux conjugués.

Autres biomédicaments

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Aflibercept ZALTRAP® 25mg/mL	Traitement des cancers colorectaux	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière

Tableau 47 – Indications, modes d'administration et disponibilités des autres biomédicaments.

INHIBITEURS INTRACELLULAIRES

Inhibiteurs des facteurs de croissance

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Inhibiteurs de l'EGFR			
Erlotinib TARCEVA® 25 ou 100 ou 150mg	- Traitement des cancers du pancréas - Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine
Géfitinib IRESSA® 250mg	Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine
Osimertinib TAGRISSO® 40 ou 80 mg	Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine
Lapatinib TYVERB® 250mg	Traitement des cancers du sein dans les formes avancées ou métastatiques	Voie orale	Réserve Hospitalière
Afatinib GIOTRIF® 20 ou 30 ou 40 ou 50 mg	Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine
Inhibiteurs du HER2			
Lapatinib TYVERB® 250mg	Traitement des cancers du sein dans les formes avancées ou métastatiques	Voie orale	Réserve Hospitalière
Afatinib GIOTRIF® 20 ou 30 ou 40 ou 50 mg	Traitement des cancers du poumon non à petites cellules	Voie orale	Disponible à l'officine

Inhibiteurs de la protéine BCR-ABL			
Imatinib GLIVEC® 100 ou 400 mg	- Traitement des leucémies et des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs - Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques	Voie orale	Disponible à l'officine
Dasatinib SPRYCEL® 20 ou 50 ou 70 ou 100 ou 140 mg	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des leucémies myéloïdes chroniques	Voie orale	Disponible à l'officine
Nilotinib TASIGNA® 50 ou 150 ou 200 mg	Traitement des leucémies myéloïdes chroniques	Voie orale	Disponible à l'officine
Bosutinib BOSULIF® 100 ou 500 mg	Traitement des leucémies myéloïdes chroniques	Voie orale	Disponible à l'officine
Ponatinib ICLUSIG® 15 ou 30 ou 45 mg	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des leucémies myéloïdes chroniques	Voie orale	Disponible à l'officine
Inhibiteur du récepteur du PDF			
Sunitinib SUTENT® 12,5 ou 25 ou 50 mg	- Traitement des cancers du pancréas - Traitement des adénocarcinomes rénaux - Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes	Voie orale	Disponible à l'officine
Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)			
Ibrutinib IMBRUVICA® 140 mg	Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes à cellules du manteau et des macroglobulinémies de Waldenström	Voie orale	Réserve Hospitalière

Tableau 48 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs de protéines kinases des facteurs de croissance.

Inhibiteurs de l'angiogenèse

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Inhibiteurs du VEGF			
Sunitinib SUTENT® 12,5 ou 25 ou 50 mg	- Traitement des cancers du pancréas - Traitement des adénocarcinomes rénaux - Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes	Voie orale	Disponible à l'officine
Sorafénib NEXAVAR® 200mg	- Traitement des cancers du foie - Traitement des adénocarcinomes rénaux et des carcinomes thyroïdiens	Voie orale	Disponible à l'officine
Pazopanib VOTRIENT® 200 ou 400 mg	- Traitement des cancers du rein - Traitement des sarcomes des tissus mous	Voie orale	Disponible à l'officine
Axitinib INLYTA® 1 ou 3 ou 5 ou 7 mg	Traitement des adénocarcinomes rénaux	Voie orale	Disponible à l'officine

Vandétanib CAPRELSA® 100 ou 300 mg	Traitement des carcinomes thyroïdiens	Voie orale	Disponible à l'officine
Cabozantinib CABOMETYX® 20 ou 40 ou 60 mg	- Traitement des adénocarcinomes rénaux - Traitement des carcinomes hépatocellulaires	Voie orale	Disponible à l'officine
Lenvatinib LENVIMA® 10 ou 40 mg	Traitement des carcinomes hépatocellulaires et thyroïdiens	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 49 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs du VEGF.

Inhibiteurs du cycle cellulaire

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK)			
Palbociclib IBRANCE® 75 ou 100 ou 125 mg	Traitement des cancers du sein	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 50 – Indications, modes d'administration et disponibilités des kinases dépendantes des cyclines.

Inhibiteurs des voies de transduction

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Inhibiteurs des voies de signalisation mTOR			
Temsirolimus TORISEL® 25mg/mL	- Traitement des adénocarcinomes rénaux - Traitement des lymphomes à cellules du manteau	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Évérolimus			
AFINITOR® 2,5 ou 5 ou 10 mg	- Traitement des cancers du sein - Traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale, pancréatique ou pulmonaire - Traitement des adénocarcinomes rénaux	Voie orale	Disponible à l'officine
VOTUBIA® 2 ou 2,5 ou 3 ou 5 ou 10 mg	Traitement des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes	Voie orale	Disponible à l'officine
Inhibiteurs des protéines kinases BRAF			
Vémurafénib ZELBORAF® 240mg	Traitement des mélanomes malins	Voie orale	Disponible à l'officine
Dabrafénib TAFINLAR® 50 ou 75 mg	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des mélanomes malins	Voie orale	Disponible à l'officine

Inhibiteurs de MEK			
Tramétinib MEKINIST® 0,5 ou 2 mg	- Traitement des cancers du poumon non à petites cellules - Traitement des mélanomes malins	Voie orale	Disponible à l'officine
Cobimétinib COTELLIC® 20mg	- Traitement des mélanomes malins	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 51 – Indications, modes d'administration et disponibilités des inhibiteurs des voies de transduction.

Autres inhibiteurs enzymatiques

Molécules	Indications	Voies d'administration	RH / Officine
Inhibiteurs du protéasome			
Bortézomib VELCADE® 1 ou 3,5 mg	Traitement des lymphomes à cellules du manteau et des myélomes multiples	Voie intraveineuse ou sous-cutanée	Réserve Hospitalière
Carfilzomib KYPROLIS® 10 ou 30 ou 60 mg	Traitement des myélomes multiples	Voie intraveineuse	Réserve Hospitalière
Ixazomib NINLARO® 2,3 ou 3 ou 4 mg	Traitement des myélomes multiples	Voie orale	Disponible à l'officine
Inhibiteurs des enzymes PARP			
Olaparib LYNPARZA® 50 ou 100 ou 150 mg	- Traitement des cancers du sein, de l'ovaire et des trompes de Fallope - Traitement des cancers péritonéaux récidivants	Voie orale	Disponible à l'officine
Niraparib ZEJULA® 100mg	- Traitement des cancers de l'ovaire et des trompes de Fallope - Traitement des cancers péritonéaux récidivants	Voie orale	Disponible à l'officine

Tableau 52 – Indications, modes d'administration et disponibilités des autres inhibiteurs enzymatiques.

Annexe 2 : Questionnaire mis à disposition des patients pour l'étude.

Votre traitement anticancéreux et vous.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie sur les effets indésirables cutanés et muqueux des chimiothérapies, thérapies ciblées et immunothérapies, je vous sollicite pour répondre à ce petit questionnaire, rapide à remplir et anonyme.

Je vous remercie d'avance pour votre participation !

A propos de vous...

- 1- Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?
 18 à 35 ans 36 à 55 ans 56 à 75 ans > 75 ans
- 2- Etes-vous un homme ou une femme ?
 Homme Femme
- 3- Quelle est la localisation atteinte ?
 Poumon Cancer colorectal Sein Prostate
 Cancer de la peau Cancer du col de l'utérus Cancer du sang
 Cancer des voies digestives Autres (préciser) :
- 4- Depuis quand êtes-vous traité(e) ?
 Moins de 1 mois Entre 1 et 6 mois Entre 6 et 12 mois Depuis plus de 1 an
- 5- A quelle fréquence ont lieu vos cures de chimiothérapie ?
 Chaque semaine Tous les 15 jours Tous les 21 jours Chaque mois

Vos attentes et vos besoins d'informations

- 6- Avez-vous reçu des informations et/ou de la documentation au sujet d'éventuels effets indésirables cutanés et/ou muqueux de votre traitement anticancéreux ?
 Oui Non
Si oui, par qui ?
 Oncologue Infirmière Pharmacien
 Une connaissance ayant vécu une situation semblable
 Par la consultation d'ouvrages et/ou de sites internet
 Autre. Précisez :
- Etes-vous satisfait(e) de ces informations données ?
Pas du tout 0 1 2 3 4 5 Très satisfait
- 7- D'une manière générale, vous sentez-vous informé(e) à ce sujet ?
 Oui, parfaitement Suffisamment Pas assez Pas du tout
- 8- Auriez-vous besoin de plus d'informations sur ces effets indésirables potentiels ?
 Oui Non
- 9- Selon vous, quel est le moment le plus approprié pour recevoir ces informations ?
 A l'annonce du diagnostic Lors de consultation spécialement prévue
 Avant la première cure A la fin de la première cure
 A la demande du patient uniquement
 Autre. Précisez :

10- Quelle importance accordez-vous à la connaissance des informations suivantes :

	Très important	Moins important	Pas important
Explication de l'effet indésirable			
Cause d'apparition			
Prise en charge en cas d'apparition			
Prévention de l'apparition			
Evolution dans le temps			

11- Avez-vous constaté l'apparition d'effets indésirables cutanés et/ou muqueux durant votre traitement ?

Oui Non

Si oui, lesquels ? (Plusieurs choix possibles, si nécessaire)

Syndrome Main-Pied Eruptions acnéiformes Sécheresse
 Lésions hyperkératosiques Photosensibilité Aphtes
 Autre. Précisez :

12- Ont-ils eu un impact sur votre qualité de vie ?

Enormément Moyennement Peu Pas du tout

13- Ces effets cutanés ont-ils nécessité une prise en charge thérapeutique ?

Oui Non Pas pour le moment

Si oui, ce traitement symptomatique a-t-il été efficace ?

Suffisamment Moyennement Pas du tout

14- Cette toxicité cutanée a-t-elle nécessité l'arrêt du traitement anticancéreux ?

Oui, de suite Oui, après traitement symptomatique inefficace Non

Votre prise en charge à l'officine

15- A quelle fréquence allez-vous à la pharmacie pour tout ce qui est en rapport avec votre traitement pour le cancer ?

Plus d'une fois par mois 1 seule fois par mois 2 fois par mois
 1 fois par trimestre au plus

16- Combien de temps y restez-vous en moyenne ? (sans compter le temps d'attente avant la prise en charge au comptoir)

< 2 minutes 2 à 5 minutes 5 à 10 minutes
 10 à 15 minutes > 15 minutes

17- En pharmacie de ville, lors de la délivrance ou du renouvellement :

- Parlez-vous de votre maladie/traitement au pharmacien ? Oui Non
- Vous retrouvez-vous au comptoir ou dans un espace de confidentialité ?
 - Comptoir Espace de confidentialité
 - Comptoir, et passage dans l'espace de confidentialité si besoin
 Si votre prise en charge se passe uniquement au comptoir, est-ce dérangerant pour vous ?
 - Oui Non

18- Avez-vous déjà demandé des informations et/ou des conseils à votre pharmacien concernant les effets indésirables cutanéomuqueux ?

Oui Non

- Si oui :

Etes-vous satisfait(e) de l'écoute de votre pharmacien ?



Etes-vous satisfait(e) des conseils donnés par votre pharmacien ?



- Si non : pourquoi n'avez-vous pas demandé conseil ?

- Parce que j'ai déjà toutes les informations qu'il me faut.
- Par peur de déranger mon pharmacien
- Par manque de connaissance de mon pharmacien
- Par défaut de temps : pharmacien trop pressé
- Par manque de communication : pharmacien trop distant
- Autre. Précisez :

19- Lorsque votre pharmacien vous conseille, avez-vous confiance en ce qu'il vous dit ?



Question ouverte

Que proposeriez-vous comme piste d'amélioration concernant vos attentes de la prise en charge par votre pharmacien ? (Conseils, autres demandes,...)

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.
Merci également de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Annexe 3 : Ressources documentaires (cours du Pr CAZIN lors du DU de Pharmacie Clinique Oncologique).

RESSOURCES DOCUMENTAIRES	
www.asco.org	Partie consacrée aux essais cliniques
www.nccn.org	Ressources américaines Equivalent de l'Unicancer en France
http://clinicaltrials.gov	Répertorie l'ensemble des études cliniques réalisées dans le monde entier
www.ashp.org	Association américaine des pharmaciens du système de santé en entier Dispensation des anticancéreux par voie orale
www.esmo.org	ACSO à l'échelle européenne Société savante éditant des guidelines
PHARMACIENS	
www.isopp.org	A l'échelon mondial
https://esop.li	
www.sfpo.com	A l'échelon français
www.hospitalpharmacistbelgium.eu/esopisopp.htm	
INSTITUTIONS	
www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo	
https://ansm.sante.fr	
www.has-sante.fr	
www.e-cancer.fr	
MEDICAMENTS	
http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr	
www.theriaque.org	Base de données par des pharmaciens +++
www.meddispar.fr	Réglementation / statut du médicament
PHARMACIE CLINIQUE	
https://sfpc.eu	Pharmacie clinique
www.escpweb.org	SFPC à l'échelle européenne
www.acadpharm.org	Académie Nationale de Pharmacie
www.afsos.org	Association Française des Soins Oncologiques de Support
www.cespharm.fr/fr/prevention-sante	
www.ligue-cancer.net	
www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Cancer-Info	
www.sfpo.com/blog/evenements-sfpo/manifestations	Congrès SFPO + journée St Louis
www.biennalecancerologie.org/2020	
RESEAUX DE PHARMACIEN	
www.onco-hdf.fr	
www.centrescarlambret.fr/fr/recherche-cancerologique/centre-pharmacologie-pharmacie-clinique/galien	Lettre d'information éditée par le Pr CAZIN
www.jle.com/fr/revues/ito/revue.phtml	Innovations thérapeutiques en Oncologie
www.em-consulte.com/revue/BULCAN/presentation/bulletin-du-cancer	

Annexe 4 : Fiche d'aide au bon usage des anticancéreux oraux pour le patient : exemple de l'imatinib GLIVEC® (149).

Fiche mise à jour le 22 juin 2018



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche patient

Imatinib – GLIVEC®

Qu'est-ce que GLIVEC®

Description de la molécule	Description
Imatinib	Comprimé de 100 mg : rond, orange Comprimé de 400 mg : ovale, orange Des génériques de différentes formes existent 

Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement a été définie par votre médecin.

Dans votre cas, elle est de mg / jour soit comprimé(s) de 100mg et comprimé(s) de 400 mg, à prendre fois par jour, tous les jours

A avaler en entier, avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés.

Si besoin à disperser dans environ un verre d'eau plate ou de jus de pomme (aucun autre liquide ne doit être utilisé) en agitant de temps à autre. La dispersion doit être bue immédiatement. Rincez le verre d'eau et boire.

à heure fixe, au cours des repas pour éviter des potentielles douleurs gastriques.

En cas d'oubli ou de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Posologie - Mode d'administration

une ou deux prise(s) par jour, à heure fixe, au cours du repas								
En continu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J28

Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament est disponible en pharmacie de ville.

Son approvisionnement peut nécessiter un délai. Soyez vigilant et anticipez le renouvellement de votre ordonnance.

Conservez ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Quelles sont les autres informations à connaître ?

Précautions et surveillance :

La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine, votre uricémie et votre fonction hépatique) et clinique (tension artérielle).

Contraception

Ce traitement pourrait être nocif pour un enfant à naître. Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatif et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation

La survenue d'interactions entre GLIVEC® et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc) que vous consommez.

Exemple : Éviter la consommation de Millepertuis ou de pamplemousse avec GLIVEC®

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables sont possibles. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas de Droit de Commerce - Partage des Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://www.sfpo.com>
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

LES EFFETS INDÉSIRABLES	
Les plus fréquents	<p>Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrées, douleurs gastriques</p> <p>Troubles de la numération de la formule sanguine : baisse des plaquettes (thrombopénie), de l'hémoglobine (anémie), et/ou des polynucléaires neutrophiles (neutropénie)</p> <p>Troubles généraux : gonflements des membres et/ou du visage, rétention d'eau, gonflement des membres (œdèmes)</p> <p>Douleurs : crampes, douleurs dans les muscles, et/ou les articulations, maux de tête</p> <p>Troubles cutanés : éruptions cutanées, rougeurs, démangeaisons, sécheresse cutanée, hypersensibilisation à l'exposition au soleil</p> <p>Saignements, fatigue</p>
Certains patients nécessitent une attention particulière	<p>Patients porteurs du virus de l'hépatite B</p> <p>Patients ayant une hypothyroïdie</p>
QUAND ALERTER L'ÉQUIPE MÉDICALE?	
<p>Alertez l'équipe médicale dans les conditions suivantes et en l'absence de recommandations médicales spécifiques</p>	<p>Troubles digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> > En cas de perte de poids importante et/ou rapide > Diarrées très fréquentes, plus de 4 selles par jour > Douleur intense dans le ventre > Impossibilité de boire pendant 24 h et/ou de manger pendant environ 48h. <p>Symptômes évocateurs d'une infection</p> <ul style="list-style-type: none"> > Température > 38,5 °C > Toux, douleur de gorge, douleur pour uriner, diarrhée avec fièvre <p>Symptômes évocateurs d'une hémorragie</p> <ul style="list-style-type: none"> > Sang dans les selles, ou en cas de vomissements > Hématomes (bleus), saignements de nez <p>Troubles au niveau des poumons</p> <ul style="list-style-type: none"> > Aggravation d'une toux persistante ou difficulté respiratoire <p>Douleurs empêchant vos activités habituelles</p> <ul style="list-style-type: none"> > Maux de tête > Douleurs articulaires <p>Symptômes évocateurs d'une rétention d'eau</p> <ul style="list-style-type: none"> > Augmentation rapide et inattendue de votre poids
COMMENT PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES?	
Soins de la peau	<p>Privilégiez pour la toilette un savon doux et un agent hydratant, un séchage par tamponnement.</p> <p>Évitez toute utilisation de produits irritants.</p> <p>Pour se protéger du soleil, utilisez un écran total et évitez les expositions.</p>
Poids	<p>Surveillez régulièrement votre poids en cas de troubles digestifs ou de rétention d'eau</p>
Rétention d'eau (gonflement des bras et jambes)	<p>Évitez les vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés,</p> <p>Surélevez vos pieds.</p>
Infection	<p>Évitez de vous rendre dans les lieux à risque (foule, contact personnes malades...). Une vaccination contre la grippe et le pneumocoque peut vous être recommandée : elle vous protégera</p>
Douleurs articulaires	<p>Pratiquez une activité physique adaptée</p>
Saignements	<p>Évitez la prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, aspirine...)</p> <p>Informez votre médecin:</p> <ul style="list-style-type: none"> > si vous consommez des anticoagulants ou des anti-agrégants plaquettaires : une surveillance étroite s'impose > en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire
Fatigue	<p>Privilégiez des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, jardinage, nage, vélo, sport...</p> <p>Alternez période d'activité et de repos.</p>
COMMENT ADAPTER SON ALIMENTATION?	
Diarrées	<p>Privilégiez une alimentation pauvre en fibres. Consommez de préférence des féculents, des carottes, des bananes.</p> <p>Évitez de consommer des fruits et légumes crus, des laitages, du café et de l'alcool.</p> <p>Buvez de l'eau de façon abondante</p>
Nausées	<p>Privilégiez une alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, des aliments liquides et froids.</p> <p>Limitez les aliments gras, frits et épicés</p>
Rétention d'eau	<p>Privilégiez une alimentation pauvre en sel</p>



ONCOLIEN de [SEFCO](https://www.oncolien.fr) est mis à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) Fondé(e) sur une œuvre à <https://www.oncolien.fr>

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.oncolien.fr>

Annexe 5 : Fiches conseils destinées aux patients et mise à disposition sur le site de l'ONCO Hauts-de-France (150).

- ❖ Exemple d'une thérapie ciblée administrée par voie orale : Imatinib GLIVEC® (151)



IMATINIB

Glivec® et génériques

Mai 2019

Comment prendre mon traitement ?

Le traitement doit être pris par voie orale avec un grand verre d'eau, **au cours d'un repas, en position assise** pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales.

En cas de difficultés à avaler les comprimés pelliculés, ceux-ci peuvent être **dispersés dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme**.

Agiter de temps à autre sans écraser les comprimés jusqu'à ce qu'ils se soient dispersés en très petites particules.

Boire le liquide immédiatement après désagrégation complète des comprimés.



RECOMMANDATIONS GENERALES



Ce médicament est à conserver à une température <25°C.



Ce médicament est à conserver à l'abri de la lumière.



Lavez-vous les mains régulièrement, surtout avant chaque repas pour limiter les risques d'infections.



Afin de ne pas contaminer vos toilettes, urinez en position assise.



Ce traitement ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Ne pas laisser vos médicaments à la portée des enfants.



Lors du traitement, il est déconseillé de s'exposer au soleil.



Il est conseillé de faire de l'activité physique.



Ce traitement peut interagir avec d'autres produits, plantes (millepertuis) ou tisanes.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas, parlez-en à votre médecin.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous traitement.

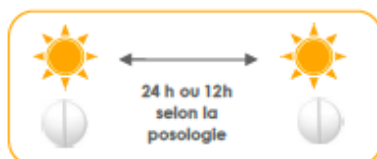


Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Nécessite une surveillance biologique.

SCHEMA D'ADMINISTRATION



En cas d'oubli ou de vomissements, que dois-je faire ?

- Ignorez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Ce document ne peut se substituer à un avis médical. En cas de doute, demandez conseils à votre équipe soignante. Cette fiche d'information a été réalisée par le Réseau Régional de Cancérologie ONCO Hauts de France, en collaboration avec l'OMÉDIT Hauts de France ainsi que les groupes régionaux « IDE » et « pratiques médicales et pharmaceutiques ».

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



Fatigue

COMMENT PREVENIR ?

- Privilégiez les activités qui vous font plaisir.
- Continuez vos activités quotidiennes tout en vous aménageant des pauses dans la journée
- Relaxe vous autant que possible (sieste)

QUE FAIRE ?

- Demandez de l'aide si besoin à votre entourage, à l'assistante sociale, à votre mutuelle, à l'équipe soignante : des aides sont possibles
- Si vous avez des troubles du sommeil, parlez-en à votre médecin traitant



Sécheresse et Rash cutané

Sécheresse de la peau se manifestant par des démangeaisons, des crevasses, la peau qui pèle, etc.

Se manifeste par une éruption ressemblant à de l'acné au niveau du visage et/ou de la partie supérieure du corps qui apparaît 1 à 3 semaines après le début du traitement. Peut être associé à des démangeaisons ou rougeur et/ou sécheresse cutanée importante ainsi qu'à des fissures sur le bout des doigts et au niveau des talons

COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez des produits sans savon pour la toilette
- Hydratez votre peau avec des crèmes émoullientes
- Préférez un maquillage sans parfum, hypoallergénique, spécial peau sensible
- Evitez le rasage et l'épilation

QUE FAIRE ?

- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez immédiatement votre médecin



Douleurs articulaires et musculaires

Crampes, arthralgies.

COMMENT PREVENIR ?

- Faites des exercices légers et des étirements en évitant les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.

QUE FAIRE ?

- Un traitement antalgique peut être prescrit pour vous soulager.



Hypertension artérielle

Se manifeste par une augmentation de la tension artérielle, par l'apparition de maux de tête, de sensations de vertiges, de palpitations, de bourdonnements d'oreille, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Faites mesurer ou prenez votre tension artérielle régulièrement.
- Limitez la consommation de sel.

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez le signaler à votre médecin



Neutropénie

Les signes d'infection sont liés à la diminution du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie). Ils se manifestent par de la fièvre, des frissons, une toux, des maux de gorge, des brûlures urinaires, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Ayez une bonne hygiène corporelle
- Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses
- Lavez-vous fréquemment les mains
- Désinfectez soigneusement toute plaie éventuelle

QUE FAIRE ?

- Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant si votre température dépasse 38°C



Diarrhée

Se manifeste par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, au moins 3 épisodes par jour. Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales.

COMMENT PREVENIR ?

- Limitez la consommation de boisson contenant de la caféine ou du guarana
- Evitez les fruits, les légumes crus, les laitages, les aliments gras et épicés
- Privilégiez une alimentation pauvre en fibres : riz blanc, pâtes, pommes

QUE FAIRE ?

- Buvez 2 litres par jour mais en petite quantité : thé, eau, boissons gazeuses
- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin qui vous prescrira un traitement adapté.



Cédèmes périphériques

Se manifestent par des gonflements, des tiraillements, des lourdeurs des membres, ...

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez les vêtements trop serrés
- Maintenez une alimentation faible en sel
- Evitez le piétinement, les talons et les bains chauds

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, surélevez vos jambes et passez un peu d'eau froide sur vos jambes. En parler au médecin ou au pharmacien qui pourra conseiller un traitement adapté.
- En cas de prise de poids, consultez votre médecin traitant



Trouble de la vision, conjonctivite, sécrétions lacrymales, œdème

Se manifeste par une augmentation de la production de larmes, des démangeaisons, une inflammation de la muqueuse de l'œil

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez le port de lentilles, préférez les lunettes

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, parlez-en à votre médecin traitant qui pourra vous prescrire un collyre



Anémie

Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (du taux d'hémoglobine).

Se manifeste par une fatigue, un essoufflement, une pâleur, une sensation de vertiges

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez immédiatement le signaler à votre médecin.



Thrombopénie

Baisse du nombre de plaquettes sanguines

Se manifeste par des saignements de nez, des gencives, des bleus et/ou des taches rouges sur la peau

COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez une brosse à dents souple
- Préférez le rasoir électrique
- Attention aux coupures et aux blessures
- Ne prenez pas d'aspirine

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez contacter votre médecin qui pourra vous prescrire une prise de sang. En cas de saignement, utilisez de la ouate hémostatique ou exercez une pression pendant 10 à 15 minutes.



Fréquents



Occasionnels

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité.

Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE

- ❖ Exemple d'un protocole de chimiothérapie par voie injectable : Bléomycine + Etoposide + Cisplatine (BEP) (152)

BEP : BLEOMYCINE ETOPOSIDE CISPLATINE

Bléomycine Vepeside Cisplatine

Mai 2020

Quand et comment aurai-je mon traitement ?

Dans la majorité des cas le traitement sera administré en perfusion sur votre chambre implantable (ou PAC).
Votre chimiothérapie sera administrée sous forme de cycles (ou cures)

Description synthétique du schéma thérapeutique:
Le traitement nécessite une hospitalisation complète durant 5 jours (H) ou 5 jours consécutifs en hôpital de jour.
Le J8 et le J15 sont réalisés en hôpital de jour.

*ABORD VEINEUX (PAC)

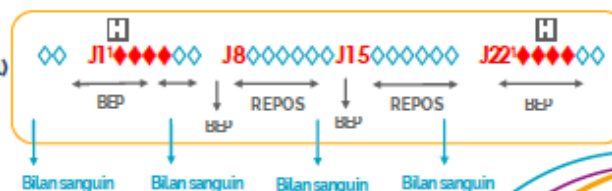
Un Petit boîtier, situé sous la clavicule, appelé communément PAC ou chambre implantable, peut être mis en place par un chirurgien avant de débiter le traitement. En cas d'apparition de rougeur, de douleur ou inflammation à ce niveau, en parler à votre médecin.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

- Buvez beaucoup d'eau (au moins 1,5L par jour)
- Ce traitement ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.
- En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous traitement.
- Ce traitement peut interagir avec d'autres produits, plantes ou tisanes. Évitez l'automédication.
- Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas, parlez-en à votre médecin.
- Lavez-vous les mains régulièrement, surtout avant chaque repas pour limiter les risques d'infections.
- Si vous prenez de l'Aprépitant (Emend), il est déconseillé de manger ou boire du pamplemousse lors du traitement.
- La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.
- Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.
- Afin de ne pas contaminer vos toilettes, urinez en position assise.
- Préservez vos activités tout en vous ménageant (pauses, siestes) afin de limiter la fatigue.
- Lors du traitement, il est déconseillé de s'exposer au soleil.
- Il est conseillé de faire de l'activité physique.
- Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à l'équipe soignante.

SCHEMA D'ADMINISTRATION

Cycle de 21 jours (J22-J1)



1- Aprepitant (EMEND) de J1 à J7 en fonction de la prescription médicale

Ce document ne peut se substituer à un avis médical. En cas de doute, demandez conseils à votre équipe soignante.
Cette fiche d'information a été réalisée par le Réseau Régionale de Cancérologie ONCO Hauts de France, en collaboration avec l'OMéDIT Hauts de France ainsi que les groupes régionaux « IDE » et « pratiques médicales et pharmaceutiques ».

AVANT ET APRES LES CURES, QUE DOIS-JE FAIRE ?

- ✓ Prémédication avant les cures (patch Emla (lidocaïne), antiémétiques...)
- ✓ Avant le début du traitement votre oncologue vous prescrira une radiographie pulmonaire et une épreuve fonctionnelle respiratoire pour vérifier votre fonction respiratoire (prévenir votre médecin en cas d'essoufflement).
- ✓ Avant le traitement, une préservation de la fertilité vous sera proposée.
- ✓ Dans les jours précédant la cure, un bilan sanguin vous sera prescrit.
- ✓ Possibilité de report de cure en fonction des résultats biologiques et de votre état clinique.
- ✓ Dans les jours précédant et suivant la cure vous devez boire de l'eau (1,5L minimum)
- ✓ Il n'est pas nécessaire de vous présenter à jeun pour votre traitement.
- ✓ Anti émétiques (et parfois corticoïdes) les jours suivant la cure.

Parfois des injections de facteurs de croissance des globules blancs ou des globules rouges peuvent vous être prescrits à la suite de la cure.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



Toxicité rénale

Se manifeste par des gonflements, des trépidations, des douleurs des membres, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Hydratation
- Surveillance de l'élimination des urines

QUE FAIRE ?

- Dès l'apparition des signes évoqués, contacter votre médecin



Reflux acide et brûlures d'estomac

Se manifeste par des sensations de pesanteur, ou de brûlure au moment de la digestion

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez les aliments riches en graisse, les repas riches, le café et l'alcool

QUE FAIRE ?

- Dormez la tête surélevée avec un oreiller par exemple. Informez votre médecin qui pourra vous prescrire un anti-acide.



Mucites / Aphtes

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez alcool/tabac
- Evitez les aliments trop chauds, épicés ou acides, les fruits secs, le gruyère, la moutarde
- Evitez les aliments trop sucrés (miel, confiture...) ainsi que les fritures
- Préservez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dent souple

QUE FAIRE ?

- Des bains de bouche peuvent vous être prescrits
- Le froid soulage les aphtes (glaçons, glaces, boissons rafraichissantes, etc.)



Alopécie

Chute des cheveux, ils se soulèvent et/ou des poils peuvent s'accompagner par une sensation de picotement du cuir chevelu. La perte survient généralement à partir du 15ème jour après l'administration de votre première cure. Les cheveux repousseront à l'arrêt du traitement

COMMENT PREVENIR ?

- Préférez une coupe courte avant de commencer le traitement
- Utilisez de préférence des shampoings doux, évitez brushing, permanente et coloration
- Utilisez une brosse à poils souples ou un peigne à larges dents
- Un casque réfrigérant pourra vous être proposé

QUE FAIRE ?

- On peut fabriquer une prothèse capillaire ou des toulards pourront être prescrits (l'équipe soignante peut vous aider à trouver une boutique de prothésiste et un lieu où trouver des soins onco-esthétiques)



Fatigue

COMMENT PREVENIR ?

- Privilégiez les activités qui vous font plaisir.
- Continuer vos activités quotidiennes tout en vous aménageant des pauses dans la journée
- Relaxez-vous autant que possible (sieste)

QUE FAIRE ?

- Demandez de l'aide si besoin à votre entourage, à l'assistante sociale, à votre mutuelle, à l'équipe soignante: des aides sont possibles.



Nausées / Vomissements / Perte d'appétit

COMMENT PREVENIR ?

- Mangez lentement dans le calme, ce qui vous fait plaisir et en petites quantités mais fréquemment
- N'hésitez pas à fractionner vos repas: collation, goûter...
- Evitez les aliments gras, frits, épicés qui sont difficiles à digérer
- Privilégiez les aliments tièdes, froids ou moins odorants
- Limitez la consommation d'alcool

QUE FAIRE ?

- Si vous vomissez, rincez-vous la bouche et attendez une heure ou deux avant de manger
- Un médicament anti-vomissements (antiémétique) peut vous être prescrit par votre médecin
- Si les vomissements persistent malgré le traitement, n'hésitez pas à prévenir votre médecin traitant
- Le fait de sucer des bonbons mentholés peut permettre de soulager les nausées
- Evitez la position allongée
- En cas de vomissement, continuez à prendre votre traitement normalement



Troubles hématologiques

Anémie: fatigue, pâleur. Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (taux d'hémoglobine)

Thrombopénie: risque de saignement. Baisse du nombre de plaquettes sanguines

Neutropénie: risque d'infection (fièvre, frissons, etc.). Baisse du nombre de globules blancs dans le sang.

COMMENT PREVENIR ?

- Ayez une bonne hygiène corporelle
- Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses
- Lavez-vous fréquemment les mains

QUE FAIRE ?

- Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant si votre température dépasse 38°C
- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez immédiatement le signaler à votre médecin



Trouble de l'audition

Se manifeste par des bourdonnements d'oreilles, une diminution de l'audition.

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez le signaler à votre médecin. Un audiogramme pourra vous être prescrit.



Sécheresse cutanée

COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez des produits sans savon pour la toilette
- Hydratez votre peau avec des crèmes émollientes

QUE FAIRE ?

- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin afin de l'informer.



Atteinte de la sensibilité des extrémités

Se manifeste par des fourmillements ou une modification de la sensibilité des mains et/ou des pieds.

Ces symptômes peuvent apparaître après un ou plusieurs cycles.

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez le signaler à votre médecin

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité. Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE

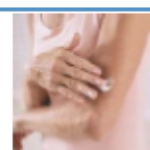
XEROSE et fissures cutanées



- Sécheresse cutanée pouvant être accompagnée de démangeaisons
- Peau d'aspect rugueux au toucher et de ressenti inconfortable (tiraillements)
- En cas de xérose excessive : formation possible de fissures cutanées (notamment au niveau des articulations inter-phalangiennes, de la pulpe des doigts et des talons)

Faudrait y penser !

- Hydratation quotidienne avec un émollient adapté
- Dexeryl® peut être prescrit par un médecin et sera alors remboursé par l'Assurance Maladie



A FAIRE

- Se laver avec des produits d'hygiène adaptés tels que : huiles lavantes, pains dermatologiques surgras ou produits sans savon de type syndet
- Prendre une douche à l'eau tiède et s'essuyer en tamponnant la peau délicatement
- Appliquer un émollient, 2 fois par jour
- Limiter les produits ménagers agressifs tout comme les vêtements en matière synthétique
- Préférer les vêtements amples et légers, en coton de préférence ainsi que l'utilisation de gants de protection lors des travaux ménagers manuels (ménage, vaisselle et jardinage par exemples)
- Utiliser une lessive hypoallergénique sans parfum ni tout autre ingrédient irritant



A EVITER

- Utiliser tout produit trop agressif, contenant du parfum et des ingrédients irritants cutanés
- Prendre des bains trop chauds et prolongés
- S'essuyer en se frottant vigoureusement
- Se laver trop fréquemment («excès d'hygiène»)
- Se retrouver dans des pièces surchauffées et sèches en hiver ou avec climatiseurs puissants et air très sec en été
- S'exposer aux UV



EN CAS DE...

- Fissures cutanées : vaseline officinale sous pansement occlusif ; cyanoacrylate (forme liquide)
- Hyperkératose : kératolytiques (à concentration les rendant peu agressifs)
- Sécheresse labiale : stick labial enrichi en Cold Cream
- Sécheresse buccale : gel buccal humectant ; salive artificielle
- Sécheresse oculaire : larmes artificielles (notamment si lentilles de contact)
- Sécheresse vaginale : gel génital lubrifiant et/ou hydratant

SYNDROME MAIN-PIED



Grade 1

Grade 2

Grade 3

- Touche la paume des mains et/ou la plante des pieds
- Se définit par l'apparition de rougeurs, d'engourdissements ou de fourmillements
- Peut ensuite se caractériser par une desquamation, l'apparition de crevasses ou une hyperkératose
- Symptômes très inconfortables voire même handicapant pour certaines tâches quotidiennes

Faudrait y penser !

- RDV préalable chez un podologue (zones hyperkératosiques à enlever mécaniquement si nécessaire)
- Gants et Chaussons de Soins MÊME



A FAIRE

- Se laver avec une huile de douche adaptée ou un pain surgras, sans savon et sans parfum
- Se sécher correctement, notamment les pieds
- Bien s'hydrater la peau
- Limiter les frottements, toute pression et friction
- Porter des chaussettes douces (de préférence en coton) avec chaussures assez larges, absorbant les chocs si possible (ex : semelles absorbantes voire semelles orthopédiques de décharge)
- Porter des gants en coton pour les activités quotidiennes et gants en latex pour la vaisselle
- Laisser les pieds à l'air libre, dès que possible
- Faire des bains d'eau froide des extrémités ou y appliquer de la glace



A EVITER

- S'essuyer en frottant avec la serviette
- Utiliser des produits cosmétiques contenant de l'alcool et/ou du parfum
- Porter de chaussures serrantes ou talons, des bandages ou pansements, des bijoux trop serrés
- Eviter la station debout prolongée et toute activité potentiellement traumatisante pour les mains et/ou les pieds (randonnées, jogging, jardinage, certains outils de bricolage et instruments de musique)
- Limiter toute source de chaleur (eau chaude sous la douche, exposition au soleil)



CONSULTER SI ...

- Vos paumes de mains et/ou plantes de pieds deviennent rouges ou sensibles
- Des fourmillements ou picotements des extrémités apparaissent
- Les fissures sont sévères et/ou l'hyperkératose devient importante

ERUPTIONS ACNEIFORMES



- Lésions inflammatoires au niveau des follicules pileux
- Associées à un prurit, un érythème, parfois des douleurs voire des brûlures
- Parties du corps les plus touchées : zone T (au niveau du visage), cuir chevelu, épaules, tronc et dos
- Sensation d'inconfort cutané affectant la qualité de vie de par son aspect inesthétique

Faudrait y penser !

→ « Camouflage médical »

- Surtout apprécié chez les femmes
- Intérêt non négligeable chez les hommes
- Cosmétiques camouflants, non comédogènes, hypoallergéniques et sans parfum



Exemples : maquillage de la gamme MÊME® ; Tolériane de chez La Roche-Posay®



A FAIRE

- Utiliser des produits d'hygiène doux, ne contenant ni parfum ni alcool ni substances potentiellement irritantes pour la peau
- Maintenir une bonne hydratation de la peau à l'aide d'une crème émolliente non comédogène
- Se protéger du soleil à l'aide d'une photo-protection adéquate : vêtements amples et couvrants + protection solaire SPF 50+



A EVITER

- Ne pas manipuler les boutons (pustules et papules) et éviter de les percer
- Eviter tout frottement énergique (notamment par la serviette lors de l'essuyage)
- Ne pas s'exposer au soleil (d'autant plus durant un traitement photosensibilisant)

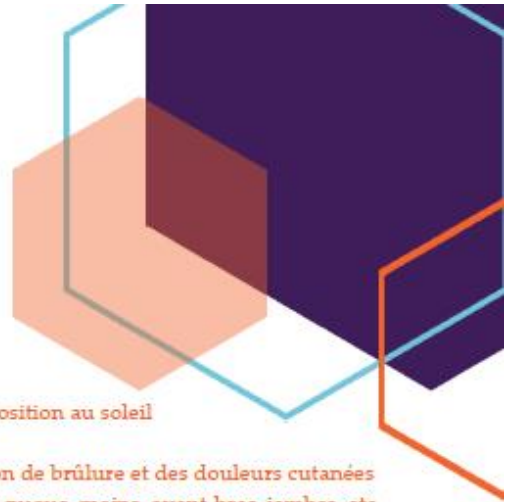


CONSULTER SI ...

- Lésions sévères et/ou étendues avec nécessité de prise en charge dermatologique
- Prise en charge psychologique nécessaire

PARLEZ-EN A LA SOCIO-ESTHETICIENNE
OU A VOTRE PHARMACIEN :
ILS SONT LA POUR VOUS AIDER ! ☺

PHOTOSENSIBILITE



- Définie comme une hypersensibilité ressentie lors d'une exposition au soleil
- Réactions cutanées d'aspect « coup de soleil » exagéré
- Accompagnées d'érythèmes et d'oedèmes voire une sensation de brûlure et des douleurs cutanées
- Zones concernées = zones photo-exposées : visage, décolleté, nuque, mains, avant-bras, jambes, etc...
- Possibilité de subsistance d'une hyperpigmentation cutanée secondaire

Faudrait y penser !

- Photo-protection indispensable !
- Penser à toute exposition solaire : exposition par temps nuageux, les expositions indirectes (par exemples : réflexion des rayons UV sur le sable, la neige et l'eau), exposition à l'ombre ou même à travers les fenêtres de maison et les vitres de voiture



A FAIRE

- Utiliser une crème solaire d'indice élevé (SPF 50+) protégeant contre les UVA et les UVB
- Privilégier des produits solaires sans parfum, hypoallergéniques, pour peaux sensibles
- Appliquer cette crème de façon homogène et généreuse, par tout temps, en cas d'exposition directe et même indirecte
- Respecter les modalités d'application : environ 20 minutes avant toute exposition et à renouveler toutes les 2 heures notamment en cas de transpiration excessive ou de baignade
- Bien choisir ses vêtements « photo-protecteurs » : maillot à longues manches sur un pantalon, en favorisant les couleurs foncées
- Porter des lunettes de soleil ainsi qu'un chapeau



A EVITER

- Ne pas s'exposer au soleil de façon prolongée
- Oublier certaines zones photo-exposées telles que le cou, la nuque, les oreilles et les lèvres (penser au format « stick » pour cette zone)
- Eviter de s'exposer aux heures durant lesquelles le soleil est à son zénith (entre 11H et 16H généralement)



CONSULTER SI ...

- Symptômes plus graves et/ou signes d'aggravation : érythème avec décollement bulleux, desquamation importante

MUCITES BUCCALES



Inflammation de la muqueuse buccale aboutissant à la formation d'aphtes ou d'ulcérations interférant par moment avec la prise alimentaire orale

Faudrait y penser !

- Réalisation d'un bilan bucco-dentaire avant toute instauration d'anticancéreux
- Suivis odontologiques réguliers : 1 à 2 fois par an



A FAIRE

- Respecter les règles d'hygiène bucco-dentaire : se brosser les dents (de la gencive vers les dents), à l'aide d'une brosse à dents souple (très souple) et d'un dentifrice non mentholé, 3 fois par jour (après chaque repas) puis bien se rincer la bouche
- Utiliser des brossettes ou du fil dentaire pour le nettoyage inter-dentaire
- Bain de bouche, sans alcool, plusieurs fois par jour : bicarbonate de sodium à 1,4% par exemple
- Maintenir une bonne hydratation (1,5 L/jour) en prenant de petites gorgées fréquentes
- Consommer toutes boissons fraîches et/ou pétillantes ainsi que des sorbets et fruits frais
- Privilégier les aliments froids, liquides, faciles à avaler et dépourvus d'acidité
- Adapter la texture des aliments si besoin
- Si hyposialie : sucer des glaçons (aromatisés ou non) et utiliser des salives artificielles si besoin



A EVITER

- Proscrire tout bain de bouche antiseptique ou antifongique (en prévention)
- Eviter tous aliments trop chauds, acides, épicés voire potentiellement blessants et/ou irritants au niveau buccal
- Arrêter toute consommation d'alcool et tabac
- Limiter la consommation de tout aliment favorisant l'apparition d'aphtes : noix et gruyère par exemples
- Ne pas utiliser de brosse à dents électrique ni de cure-dents



CONSULTER SI ...

- Vous ressentez une douleur importante
- Cela impacte votre prise alimentaire au quotidien (ulcérations importantes/sévères)

Liste des figures

FIGURE 1 - CLASSEMENT DES TUMEURS SOLIDES PAR INCIDENCE ESTIMEE EN 2017 EN FRANCE METROPOLITAINE SELON LE SEXE (7).	6
FIGURE 2 - CLASSEMENT DES TUMEURS SOLIDES PAR MORTALITE ESTIMEE EN 2017 EN FRANCE METROPOLITAINE SELON LE SEXE (7).	7
FIGURE 3 - NOMBRE DE CAS DE CANCERS ATTRIBUABLES AUX DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE DE CANCER EN FRANCE EN 2000 (7).	8
FIGURE 4 - LE TABAC, FACTEUR DE RISQUE DANS LA SURVENUE DE PLUSIEURS CANCERS (7).	9
FIGURE 5 – NIVEAUX DE PREUVES DE RELATION ENTRE LES FACTEURS NUTRITIONNELS ET DIFFERENTES LOCALISATIONS CANCEREUSES (7).	10
FIGURE 6 - HYPERPLASIE LORS DE LA CANCEROGENESE (21).	13
FIGURE 7 - DYSPLASIE AU COURS DE LA CANCEROGENESE (21).	13
FIGURE 8 - CARCINOME IN SITU (21).	14
FIGURE 9 – ANGIOGENESE (22).	14
FIGURE 10 - CANCER METASTATIQUE (21).	15
FIGURE 11 - LE MICROENVIRONNEMENT FAVORISE LA DISSEMINATION METASTATIQUE (23).	16
FIGURE 12 – LA SIGNALISATION DE PROLIFERATION CELLULAIRE : L’EXEMPLE DU FACTEUR DE CROISSANCE EPITHELIAL EGF (25).	17
FIGURE 13 – VOIE DES MAP KINASES (26).	18
FIGURE 14 - LES MECANISMES DE LA VOIE pRb (30).	20
FIGURE 15 – LES DEUX GRANDES VOIES APOPTOTIQUES (32).	22
FIGURE 16 - ROLE DE LA TELOMERASE SUR LES DIVISIONS CELLULAIRES (34).	23
FIGURE 17 - ANGIOGENESE PHYSIOLOGIQUE (22).	24
FIGURE 18 - ANGIOGENESE TUMORALE (22).	25
FIGURE 19 - LES TRANSITIONS EMT ET MET (39).	26
FIGURE 20 - LE CARCINOME INVASIF (41).	27
FIGURE 21 - LE PROCESSUS METASTATIQUE. EXEMPLE DE CELLULES CANCEREUSES DE L’ESTOMAC QUI FORMENT UNE METASTASE AU NIVEAU DU FOIE (44).	28
FIGURE 22 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES MOUTARDES AZOTEES.	36
FIGURE 23 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES NITROSO-UREES.	36
FIGURE 24 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES SELS DE PLATINE.	36
FIGURE 25 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ALKYLES ALCANES SULFONATES.	36
FIGURE 26 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES TRIAZENES ET HYDRAZINES.	37
FIGURE 27 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ETHYLENES IMINES.	37
FIGURE 28 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES DERIVES DE TETRAHYDRO-ISOQUINOLINES.	37
FIGURE 29 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTI-FOLIQUES.	37
FIGURE 30 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTI-PURIQUES.	38
FIGURE 31 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTI-PYRIMIDIQUES.	38
FIGURE 32 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES HYDROXYCARBAMIDES.	38
FIGURE 33 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE I.	39
FIGURE 35 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DES HISTONES DESACETYLASES.	40
FIGURE 36 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DE LA POLYMERISATION DE LA TUBULINE.	40
FIGURE 37 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DE LA DEPOLYMERISATION DE LA TUBULINE.	41
FIGURE 38 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INTERFERONS ET INTERLEUKINES.	43
FIGURE 39 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES AUTRES IMMUNOMODULATEURS.	44
FIGURE 40 - MECANISMES D’ACTION DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (68).	44
FIGURE 41 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DU CTLA-4.	45
FIGURE 42 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DU PD-1.	45
FIGURE 43 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DU PD-L1.	45
FIGURE 44 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES IMiD.	45
FIGURE 45 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTICORPS BISPECIFIQUES.	46
FIGURE 46 - PRINCIPALES ETAPES DU TRAITEMENT PAR CELLULES CAR-T (71).	47
FIGURE 47 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES CELLULES CAR-T.	47
FIGURE 48 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX INHIBITEURS DE FACTEURS DE CROISSANCE.	48
FIGURE 49 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX INHIBITEURS DE L’ANGIOGENESE.	49
FIGURE 50 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX DIRIGES CONTRE LES CD.	49
FIGURE 51 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX CONJUGUES.	49
FIGURE 52 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES DES FACTEURS DE CROISSANCE.	50
FIGURE 53 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DU VEGF.	51
FIGURE 54 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DES KINASES DEPENDANTES DES CYCLINES.	51
FIGURE 55 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES INHIBITEURS DES VOIES DE TRANSDUCTION.	51
FIGURE 56 - DCI ET NOMS DE SPECIALITES DES AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES.	52
FIGURE 57 - LES COUCHES CELLULAIRES DE L’EPIDERME (76).	56

FIGURE 58 - COUPE TRANSVERSALE DE L'EPIDERME (77).	56
FIGURE 59 - LES POPULATIONS CELLULAIRES DE L'EPIDERME (77).	58
FIGURE 60 - STRUCTURE DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (81).	60
FIGURE 61 - STRUCTURE DU DERME (81).	61
FIGURE 62 - COUPE HISTOLOGIQUE DU DERME (77).	61
FIGURE 63 - COMPOSITION CELLULAIRE DU TISSU ADIPEUX (82).	63
FIGURE 64 - SCHEMA D'UN FOLLICULE PILOSEBACE ET DES GLANDES SUDORIPARES AVEC COUPE HISTOLOGIQUE (83).	64
FIGURE 65 - STRUCTURE DE LA GLANDE SEBACEE (85).	66
FIGURE 66 - ILLUSTRATIONS CLINIQUES DE SMP ; A : MAIN D'UN PATIENT TRAITÉ PAR 5FU/OXALIPLATINE ; B : DETAILS DE LA MAIN DU PATIENT PRECEDENT ; C : PIED DU MEME PATIENT ; D : MAIN D'UN PATIENT TRAITÉ PAR DOCETAXEL/ESTRAMUSTINE ; E ET F : PIED DU MEME PATIENT QUE PRECEDEMMENT (86).	67
FIGURE 67 - LES DIFFERENTS GRADES DU SMP ILLUSTRÉS PAR DES EXEMPLES CLINIQUES.	68
FIGURE 68 - GRADES 1 A 3 DES ERUPTIONS ACNEIFORMES ILLUSTRÉS PAR DES EXEMPLES CLINIQUES.	74
FIGURE 69 - AVANT (A) ET APRES (B) APPLICATION DE MAQUILLAGE DIT « CAMOUFLANT » (96).	76
FIGURE 70 - XEROSE CUTANEE AU NIVEAU DU TRONC D'UN PATIENT SOUS AFATINIB (104).	77
FIGURE 71 - FISSURES CUTANÉES AU NIVEAU DE LA PULPE DES DOIGTS ET DES ARTICULATIONS INTER-PHALANGIENNES (98).	77
FIGURE 72 - KERATOSE PILAIRE AU NIVEAU DU MEMBRE INFERIEUR (107).	81
FIGURE 73 - PAPILLOMES VERRUQUEUX FACIAUX (86).	81
FIGURE 74 - KERATO-ACANTHOMES AU NIVEAU DU BRAS ET DU TRONC (86).	82
FIGURE 75 - CARCINOMES EPIDERMŌIDES (107).	82
FIGURE 76 - REACTIONS DE PHOTOSENSIBILITE AU NIVEAU DES ZONES PHOTO-EXPOSEES D'UN PATIENT SOUS VANDETANIB (112).	84
FIGURE 77 - HYPERPIGMENTATION AU NIVEAU DU COUDE CHEZ UNE PATIENTE SOUS DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE (114).	87
FIGURE 78 - HYPERPIGMENTATIONS AU NIVEAU DU BRAS, APPARUES SOUS PANSEMENTS, PENDANT UN TRAITEMENT ASSOCIANT CAPECITABINE ET CYCLOPHOSPHAMIDE (114).	87
FIGURE 79 - HYPERPIGMENTATION AU NIVEAU DE LA LANGUE D'UN PATIENT TRAITÉ PAR CHIMIOThERAPIE ASSOCIANT LA DOXORUBICINE, LE CYCLOPHOSPHAMIDE ET LE PACLITAXEL (116).	88
FIGURE 80 - HYPERPIGMENTATION FLAGELLEE SOUS BLEOMYCINE (114).	89
FIGURE 81 - HYPERPIGMENTATION SUPRA-VEINEUSE SERPIGINEUSE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR CHIMIOThERAPIE ASSOCIANT CISPLATINE ET FLUOROURACILE (118).	89
FIGURE 82 - NAEVI ERUPTIFS CHEZ UN PATIENT SOUS SORAFENIB (119).	90
FIGURE 83 - PRESENCE DE « BLUE DOTS » SUR LE VISAGE D'UNE PATIENTE TRAITÉE PAR VANDETANIB (115).	90
FIGURE 84 - LESIONS D'HYPO-PIGMENTATION AU NIVEAU DU CRANE D'UN PATIENT SOUS IMATINIB (115).	91
FIGURE 85 - REACTION VITILIGOÏDE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR ANTI-PD1 (115).	91
FIGURE 86 - ULCERATION LABIALE ISOLEE - MUCITE AVEC ULCERATIONS DE LA MUQUEUSE JUGALE (121).	93
FIGURE 87 - LESION LICHENOÏDE JUGALE SOUS IMATINIB (121).	94
FIGURE 88 - ULCERATIONS APHTOÏDES SOUS INHIBITEUR mTOR (121).	94
FIGURE 89 - BOX PLOT DES SCORES DE SATISFACTION.	103
FIGURE 90 - DIAGRAMME EN SECTEURS DES DIFFERENTES SOURCES D'INFORMATIONS RELATEES PAR LES PATIENTS.	104
FIGURE 91 - DIAGRAMME EN SECTEURS DES MOMENTS LES PLUS APPROPRIES POUR INFORMER LES PATIENTS.	105
FIGURE 92 - HISTOGRAMMES D'IMPORTANCE DES INFORMATIONS SOLLICITEES PAR LE PATIENT.	106
FIGURE 93 - DIAGRAMME EN SECTEURS DE LA SURVENUE DES EICM.	107
FIGURE 94 - DISTRIBUTION ET QQPLOT DES RESIDUS STUDENTISES DU MODELE MULTIVARIE A 3 VARIABLES.	112
FIGURE 95 - PARCOURS DE SOINS D'UN PATIENT ATTEINT DE CANCER (129).	117
FIGURE 96 - FICHE THEMATIQUE DESTINEE AUX PATIENTS SUR LA PRISE EN CHARGE DES MUCITES (134).	120

Liste des tableaux

TABLEAU 1 – COTATIONS DU PARAMETRE T CONCERNANT LA TUMEUR PRIMITIVE (46).....	29
TABLEAU 2 – COTATIONS DU PARAMETRE N CONCERNANT LES ADENOPATHIES REGIONALES (46).....	30
TABLEAU 3 – COTATIONS DU PARAMETRE M CONCERNANT LES METASTASES A DISTANCE (46).....	30
TABLEAU 4 – STADES DE LA CLASSIFICATION TNM (46).....	31
TABLEAU 5 – TYPES DE CHIRURGIE ET LEURS OBJECTIFS (49).....	32
TABLEAU 6 – PRINCIPAUX PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE.....	42
TABLEAU 7 – GRADES DU SYNDROME MAIN-PIED (87).....	68
TABLEAU 8 – DIFFERENCES ENTRE HSF ET HSFR.....	70
TABLEAU 9 – AJUSTEMENT DES DOSES DE TRAITEMENT EN FONCTION DU GRADE DE SMP.....	72
TABLEAU 10 – GRADES DES ERUPTIONS ACNEIFORMES (87).....	74
TABLEAU 11 – GRADES DE LA XEROSE CUTANEE (87).....	78
TABLEAU 12 – GRADES DES MUCITES (87).....	93
TABLEAU 13 – CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS.....	101
TABLEAU 14 – INCIDENCE DES CATEGORIES NEOPLASIQUES ET PREVALENCE CONSTATEE DANS L’ECHANTILLON.....	102
TABLEAU 15 – ARRÊT DES CHIMIOTHERAPIES EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE DES EICM.....	108
TABLEAU 16 – DESCRIPTIFS DES VARIABLES SELECTIONNEES POUR L’ANALYSE DU SCORE DE SATISFACTION DES PATIENTS PRIS EN CHARGE A L’OFFICINE.....	110
TABLEAU 17 – ANALYSE UNI-VARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DU PATIENT.....	111
TABLEAU 18 – ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DU PATIENT.....	112
TABLEAU 19 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES MOUTARDES AZOTEES.....	138
TABLEAU 20 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES NITROSO-UREES.....	138
TABLEAU 21 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES SELS DE PLATINE.....	138
TABLEAU 22 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ALKYLES ALCANES SULFONATES.....	139
TABLEAU 23 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES TRIAZENES ET HYDRAZINES.....	139
TABLEAU 24 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ETHYLENES IMINES.....	140
TABLEAU 25 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES TETRAHYDRO-ISOQUINOLINES.....	140
TABLEAU 26 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTI-FOLIQUES.....	140
TABLEAU 27 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTI-PURIQUES.....	141
TABLEAU 28 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTI-PYRIMIDIQUES.....	142
TABLEAU 29 – INDICATION, MODE D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITE DE L’HYDROXYUREE.....	142
TABLEAU 30 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE I.....	142
TABLEAU 31 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE II.....	144
TABLEAU 32 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DES HISTONES DESACETYLASES.....	144
TABLEAU 33 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DE LA POLYMERISATION DE LA TUBULINE.	145
TABLEAU 34 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DE LA DEPOLYMERISATION DE LA TUBULINE.....	145
TABLEAU 35 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INTERFERONS ET INTERLEUKINES.....	146
TABLEAU 36 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES AUTRES IMMUNOMODULATEURS.....	146
TABLEAU 37 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DU CTLA-4.....	146
TABLEAU 38 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DU PD-1.....	147
TABLEAU 39 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DU PD-L1.....	147
TABLEAU 40 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES IMiDS.....	147
TABLEAU 41 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTICORPS BISPECIFIQUES.....	147
TABLEAU 42 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES CAR-T.....	148
TABLEAU 43 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX INHIBITEURS DE FACTEURS DE CROISSANCE.....	148
TABLEAU 44 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX INHIBITEURS DE L’ANGIOGENESE.....	149
TABLEAU 45 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX DIRIGES CONTRE LES CLUSTERS DE DIFFERENCIATION.....	149
TABLEAU 46 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES ANTICORPS MONOCLONAUX CONJUGUES.....	150
TABLEAU 47 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES AUTRES BIOMEDICAMENTS.....	150
TABLEAU 48 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES DES FACTEURS DE CROISSANCE.....	151
TABLEAU 49 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DU VEGF.....	152
TABLEAU 50 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES KINASES DEPENDANTES DES CYCLINES.....	152
TABLEAU 51 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES INHIBITEURS DES VOIES DE TRANSDUCTION.....	153
TABLEAU 52 – INDICATIONS, MODES D’ADMINISTRATION ET DISPONIBILITES DES AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES.....	153

BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
2. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>
3. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
4. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
5. Qu'est-ce que le cancer ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: /article/26088_quest-ce-que-le-cancer
6. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
7. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
8. Aouba A, Jouglà É, Eb M, Rey G. L'évolution de la mortalité et des causes de décès entre 1990 et 2009. :5.
9. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/risk_factors/fr/
10. Rogel A. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 / Cancers attributable to lifestyle and environment risk factors in France in 2015. 2015;20.
11. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
12. Le tabac, premier facteur de risque évitable de cancers - Tabac [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/Le-premier-facteur-de-risque-evitable-de-cancers>
13. Alcool - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool>
14. Alimentation - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>

15. Qui est concerné ? - Cancers liés au travail [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Cancers-lies-au-travail/Qui-est-concerne>
16. Agents infectieux et prévention - Infections [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Agents-infectieux-et-prevention>
17. Environnement - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement>
18. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html>
19. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. C R Biol. févr 2008;331(2):114-25.
20. Comment une cellule devient-elle cancéreuse ? [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ligue-cancer21.net/blog/article/comment-une-cellule-devient-elle-cancereuse>
21. Futura. Cancer : stades précancéreux et stades cancéreux [Internet]. Futura. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/>
22. Futura. L'angiogenèse du tissu tumoral [Internet]. Futura. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/13/>
23. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med. nov 2013;19(11):1423-37.
24. de Cremoux P, Robert J. Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques. Pathol Biol. août 2012;60(4):217-22.
25. Futura. Cycle cellulaire : prolifération des cellules saines [Internet]. Futura. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/6/>
26. Baldini C, Duchemann B, Hollebecque A, Routier É, Varga A, Gazzah A, et al. Focus on targeting the Ras-MAPK pathway: the Mek inhibitors. Bull Cancer (Paris). sept 2012;(9):865-74.
27. Levy A, Albiges-Sauvin L, Massard C, Soria J-C, Deutsch É. Cell cycle, mitosis and therapeutic applications. Bull Cancer (Paris). oct 2011;(9):1037-45.
28. Viallard JF, Lacombe F, Belloc F, Pellegrin JL, Reiffers J. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. Cancer/Radiothérapie. avr 2001;5(2):109-29.
29. Morris L, Allen KE, La Thangue NB. Regulation of E2F transcription by cyclin E-Cdk2 kinase mediated through p300/CBP co-activators. Nat Cell Biol. avr 2000;2(4):232-9.

30. BIOL2060: Cell Cycle (a) [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-19/CB19.html>
31. Dubois-Dauphin M. Contrôle moléculaire de l'apoptose. /data/revues/01815512/00260003/293/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 26 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/112564#>
32. Teachey DT. Targeting cytokines in ALPS: it's FASHionable. *Blood*. 20 févr 2014;123(8):1116-8.
33. Gire V. La sénescence : Une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques ? *médecine/sciences*. 1 mai 2005;21(5):491-7.
34. Futura. Télomérase et télomères : l'immortalité réplivative [Internet]. Futura. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/11/>
35. Corvol P. Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale. *Ann Pathol*. nov 2010;30(5):32-6.
36. Feige J-J. L'angiogenèse tumorale: progrès récents et défis persistants. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2010;(11):1305-10.
37. Bigé N, Boffa J-J, Lepeyre F, Shweke N. Rôle de la thrombospondine-1 dans le développement des maladies rénales. *médecine/sciences*. déc 2013;29(12):1131-7.
38. Ouzounova M, Puisieux A. Transition épithélio-mésenchymateuse et cellules d'origine des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):1068-71.
39. Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2009 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/role-de-la-transition-epithelio-mesenchymateuse-au-cours-de-la-progression-tumorale/>
40. Thiery J-P. [Epithelial-mesenchymal transitions in cancer onset and progression]. *Bull Acad Natl Med*. déc 2009;193(9):1969-78; discussion 1978-1979.
41. Futura. L'invasion des tumeurs [Internet]. Futura. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/16/>
42. Bidard F-C, Poupon M-F. Biologie du processus métastatique. *médecine/sciences*. 1 janv 2012;28(1):89-95.
43. Leuret T, Méjean A. Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire. *Prog En Urol*. nov 2008;18:S147-55.
44. Futura. Le cancer métastatique : intravasation, extravasation et colonisation [Internet]. Futura. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/17/>
45. Lambiel DS. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie -cervico-faciale. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;5.

46. Classifications (stades) [Internet]. Le réseau de cancérologie de Franche-Comté. 2009 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <http://www.oncolie.fr/espace-medecins/les-referentiels/classement-anatomique/appareil-digestif/estomac/classif/>
47. Les traitements - Professionnels de santé [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>
48. Un traitement local - Chirurgie [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Un-traitement-local>
49. Types et objectifs - Chirurgie [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectifs>
50. Chiffres clés de l'observatoire national de la radiothérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie/Chiffres-cles-de-la-radiotherapie>
51. La radiothérapie [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/0-radiotherapie-introduction.aspx#.XUgwfIzapo>
52. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
53. Médecine de précision : quels traitements ? Qui est concerné ? - La médecine de précision [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Quels-traitements-Qui-est-concerne>
54. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
55. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
56. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
57. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
58. Thériaque [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php

59. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
60. Pourquier P. Alkylating agents. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;(11):1237-51.
61. Lansiaux A. Antimetabolites. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;(11):1263-74.
62. Pourquier P, Lansiaux A. Molecular determinants of response to topoisomerase I inhibitors. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;(11):1287-98.
63. Lansiaux A, Pourquier P. Molecular determinants of response to topoisomerase II inhibitors. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;(11):1299-310.
64. Dumontet C. Antitubulin agents. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;(11):1275-85.
65. PROTOCOLES RÉGIONAUX DE CHIMIOTHÉRAPIE [Internet]. OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/qualite/protocoles-regionaux-de-chimiotherapies/>
66. Guy L, Mahammedi H, Bastide C, Bruyere F, Karsenty G, Bay J-O. Les médicaments du cancer de vessie. *Prog En Urol*. nov 2013;23(15):1238-45.
67. Desbois M, Champiat S, Chaput N. Lever la tolérance immunitaire en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2015;102(1):34-52.
68. Aparicio T. Immunothérapie dans les cancers digestifs. :8.
69. Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J. Les antinéoplasiques ciblés. *Actual Pharm*. nov 2014;53(540):30-4.
70. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. *Rev Médecine Interne*. oct 2016;37(10):694-700.
71. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):37-47.
72. Croizier C, Douge A, Bay J-O, Lemal R. Les CAR-T cells sont là ! *Bull Cancer (Paris)*. sept 2018;105(9):743-5.
73. Vaccinothérapie [Internet]. Institut Curie. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/vaccinotherapie>
74. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine (Baltimore)*. juin 2017;45(6):347-51.
75. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol*. mai 2012;30(3):257-62.

76. L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>
77. Tortora GJ, Derrickson B. Anatomie et physiologie. De Boeck Supérieur; 2018. 1243 p.
78. Structure de la peau. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;1343(11502):3-104.
79. Martini M-C. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier; 2011. 531 p.
80. Système immunitaire cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;1343(11502):3-104.
81. Le derme et la jonction dermo-épidermique : structure et fonctions [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/>
82. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=28&id_forum=214
83. Structure des annexes cutanées. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;1343(11502):3-104.
84. Fonction sébacée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;1343(11502):3-104.
85. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>
86. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord J-P. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2013;140(8-9):510-20.
87. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
88. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. oct 2014;71(4):787-94.
89. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia (Hand-Foot) Syndrome: Incidence, Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. juill 2000;1(4):225-34.
90. Sioulas AD, Triantafyllou K. Sorafenib-induced hand-foot syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. déc 2015;39(6):653-4.
91. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. mars 2011;10(2):159-69.
92. von Moos R, Thuerlimann BJK, Aapro M, Rayson D, Harrold K, Sehouli J, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer*. avr 2008;44(6):781-90.

93. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs*. août 2013;31(4):1078-86.
94. Rouxel A-M, Roguedas A-M, Descourt R, Misery L. Syndrome mains-pieds : nouvel effet secondaire de l'erlotinib. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2008;135(11):762-4.
95. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving Strategies for the Management of Hand-Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib. *The Oncologist*. 8 sept 2008;13(9):1001-11.
96. Robert C, Soria J-C, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. juill 2005;6(7):491-500.
97. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the Management of Cutaneous Toxicities of Targeted Therapies. *Semin Oncol*. avr 2012;39(2):227-40.
98. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 1 sept 2005;16(9):1425-33.
99. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. févr 2007;56(2):317-26.
100. Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*. sept 2013;69(3):463-72.
101. Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs*. oct 2011;29(5):1114-21.
102. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. oct 2006;6(10):803-12.
103. MASCC Skin Toxicity Study Group, Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. août 2011;19(8):1079-95.
104. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C-Y, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*. juin 2013;13(6):721-8.
105. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. oct 2006;55(4):657-70.
106. Lodin M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders: *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-88.

107. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities: Cutaneous adverse events with vemurafenib: practical advice. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):987-94.
108. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1691-7.
109. Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma: Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436). *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):1153-60.
110. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol.* févr 2009;60(2):299-305.
111. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2004;3(6):579-87.
112. Chang C-H, Chang JWC, Hui C-Y, Yang C-H. Severe photosensitivity reaction to vandetanib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2009;27(27):e114-115.
113. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatol Clin.* janv 2008;26(1):103-19.
114. Sibaud V, Fricain J-C, Baran R, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Première partie : les chimiothérapies. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2013;140(3):183-96.
115. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Ann Dermatol Vénéréologie.* avr 2013;140(4):266-73.
116. Blaya M, Saba N. Chemotherapy-Induced Hyperpigmentation of the Tongue. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):e20.
117. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *Br J Dermatol.* nov 2006;155(5):869-75.
118. Chih-Chieh C, Sung-Jan L. Serpentine Supravenous Hyperpigmentation. :1.
119. Sibaud V, Delord J-P, Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. *Ann Chir Plast Esthét.* avr 2012;57(2):106-13.
120. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *J Am Acad Dermatol.* août 2014;71(2):203.e1-203.e12.
121. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2014;141(5):354-63.

122. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 1 sept 2011;22(Supplement 6):vi78-84.
123. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des troubles buccaux chimio-induits. *Actual Pharm*. déc 2014;53(541):53-6.
124. Nadine A, Dominique C, Cyrille C, Romain D. Membres du groupe de travail. :28.
125. de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology–oncology department. *J Oncol Pharm Pract*. juill 2020;26(5):1172-9.
126. Riu-Viladoms G, Carcelero San Martín E, Martín-Conde MT, Creus N. Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *Eur J Cancer Care (Engl)*. janv 2019;28(1):e12944.
127. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, Abdikarim A, Başgut B. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*. déc 2019;25(8):1916-26.
128. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCENAT2019 [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
129. Pannetier A, Falcowski S, Picard N. Parcours de soins d'un patient atteint de cancer, du diagnostic à l'officine. *Actual Pharm*. oct 2018;57(579):46-9.
130. Robert J. Cent ans d'innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie: centenaire de la Société française du cancer. John Libbey Eurotext; 2006. 156 p.
131. Homepage [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
132. Boîte à outils [Internet]. onco2018. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/>
133. Découvrir tous les soins de support - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/decouvrir-tous-les-soins-de-support/>
134. Fiches conseils patients [Internet]. onco2018. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/supports-dinformations-patients/>
135. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023385246/2011-01-07
136. Ma beauté pendant le cancer [Internet]. MÊME. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/fr/>
137. Ozalys - Life is precious [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ozalys.com/fr/>

138. La Roche Posay - produits de beauté, soins dermatologiques [Internet]. La Roche-Posay. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/index.aspx>
139. Codexial : Préparations magistrales et soins dermo-cosmétiques [Internet]. Codexial Dermatologie. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.codexial.com>
140. BIODERMA | Expertise dermatologique et santé de la peau [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/>
141. Laboratoires dermatologiques Uriage : Eau thermale et dermo-cosmétique [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/>
142. Laboratoire SVR - E-Shop Officiel [Internet]. Labo SVR FR. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.labo-svr.com/>
143. Beylot G. Les produits d'hygiène corporelle. Actual Pharm. sept 2011;50(508):57-60.
144. Gougerot-Schwartz A. Hydratation et produits hydratants. EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét. janv 2006;1(1):1-7.
145. Deshayes P. Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients. Ann Dermatol Venereol. 2021;3.
146. Holme SA, Beattie PE, Fleming CJ. Cosmetic camouflage advice improves quality of life. Br J Dermatol. nov 2002;147(5):946-9.
147. Merial-Kieny C, Nocera T, Mery S. Maquillage correcteur médical en post chimiothérapie. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008;135(1):25-8.
148. Signature d'un nouvel avenant sur l'accompagnement pharmaceutique et l'exercice coordonné [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/signature-dun-nouvel-avenant-sur-laccompagnement-pharmaceutique-et-l'exercice-coordonne>
149. Imatinib – GLIVEC® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/imatinib-glivec/>
150. Fiches Effets Indésirables des anticancéreux [Internet]. onco2018. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/fiches-effets-indesirables-2/>
151. Voie orale [Internet]. onco2018. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/fiches-effets-indesirables-2/voie-orale/>
152. Voie injectable [Internet]. onco2018. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/fiches-effets-indesirables-2/fiches-effets-indesirables/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : CAPRON Cordine..... INE : 09060119576.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 | 06 | 2021 à 17h00 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : SIEPMANN.....

Prénom : Florence.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13 mai 2021
Signature:



Avis du président du jury

Nom : J. CARIN.....

Prénom : JEAN-LOUIS.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18 mai 2021
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 18/05/21.....

Le Doyen


B. DÉCAUDIN



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : CAPRON
Prénom : Caroline

Titre de la thèse :

Les effets indésirables cutanéomuqueux induits par les traitements anticancéreux :
présentation, prise en charge et rôle du pharmacien

Mots-clés : anticancéreux ; toxicité cutanée ; gestion des effets indésirables ;
pharmacien d'officine ; pharmacie clinique oncologique

Résumé : Maladie omniprésente de par le monde, le cancer provoque plus de 10 millions de décès par an à travers notre planète soit près d'un décès sur six.

Fort heureusement, l'émergence de nouvelles thérapies révolutionnaires fait reculer chaque jour l'avancée de cette maladie. Toutefois, cette révolution constatée depuis une quinzaine d'années provoque l'apparition de nouveaux effets indésirables spécifiques de ces molécules et que chaque professionnel de santé est amené à prendre en charge à un moment donné.

Suivant cette ligne directrice, ma thèse s'est accés sur la présentation, la prévention et la prise en charge des effets indésirables cutanéomuqueux induits par les chimiothérapies, immunothérapies et thérapies ciblées. Souhaitant optimiser notre mission en tant que pharmacien, un questionnaire a été établi à destination de nos patients dans le but de relever les qualités de nos confrères et de pallier aux éventuels manquements.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur CAZIN Jean-Louis

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique - Faculté de Pharmacie -
Université de Lille

Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au
Centre Oscar Lambret de Lille - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts
de France

Directrice de thèse : Madame le Professeur SIEPMANN Florence

Professeur de pharmacotechnie industrielle - Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame le Docteur DELTOMBE Séverine

Docteur en Pharmacie - Pharmacienne titulaire - Pharmacie de l'Alène d'Or à Rosult