

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 89

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

BOUSSAGOL Célia née le 19 juillet 1995 à Chambray-Lès-Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/11/2024

**Prise en charge des effets indésirables dermatologiques à l'officine
des patients sous traitements anticancéreux.**

JURY

Présidente : Madame BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Pharmacien, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours

Membres :

Monsieur DELAYE Pierre-Olivier, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Tours,

Madame SOUCHET Christèle pharmacienne titulaire à la pharmacie de L'ilot à Joué-lès-Tours

Madame DUCHARTRE Marie pharmacienne adjointe à la pharmacie de L'ilot à Joué-lès-Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour - septembre 2024



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De ne dévoiler à personne** les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De faire preuve** de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De coopérer avec** les autres professionnels de santé ;*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 04/09/2024

L'étudiant
Célia Boussagol

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A Madame BOUDESOCQUE-DELAYE, présidente de mon jury,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et d'avoir répondu présente malgré votre emploi du temps et la période chargée de fin de premier semestre.

A Monsieur DELAYE, directeur de cette thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre aide, vos conseils, votre disponibilité, et votre immense réactivité. Merci pour votre patience (après des mois voir des années sans nouvelles de ma part) et votre écoute tout au long de l'écriture de cette thèse et particulièrement ces derniers mois. Merci pour votre implication et votre gentillesse. Je suis ravie de vous avoir à mes côtés en ce jour singulier.

A madame SOUCHET,

C'est non sans émotion que je commence ce paragraphe... quelle femme admirable vous êtes. Quelques lignes ne suffiront pas pour vous rendre tout ce que vous m'avez apporté. Vous m'avez transmis l'amour de ce métier, vous voir si passionnée, si à l'écoute et dévouée pour vos patients, malgré une patientèle qui n'est clairement pas toujours des plus simple. Vous m'avez donné l'envie d'accomplir de grandes choses, de ne jamais cesser d'apprendre au quotidien, et de chaque jour être une meilleure pharmacienne qu'hier. Je ne sais pas si un jour j'aurais ma pharmacie, je me le souhaite. Mais une chose est sûre c'est que vous serez mon model. Vous êtes partie de rien et vous avez su avec votre équipe de choc (je reviens sur leur cas dans les paragraphes suivants) créer une pharmacie superbe avec une patientèle fidèle. Vous n'avez jamais cessé de m'apprendre, de me former et de me faire confiance. Merci à vous pour tous ces beaux moments partagés autant professionnels qu'amicaux.

A Marie,

Merci d'avoir pris le temps de lire et de m'épauler le plus possible sur cette thèse. D'avoir écouté mes 400 vocaux de détresse. Pendant que j'organisais ton voyage de noce.

A toute l'équipe du service de cancérologie de l'hôpital de jour de Bretonneau,

Merci de m'avoir inspiré ce sujet de thèse et d'y avoir porté un grand intérêt.

A mes parents (et Oréo),

Maman, papa, vous qui depuis 29 ans (plus tout jeune votre bébé) n'avez jamais cessé de m'aimer (à votre manière), de m'encourager et de me conseiller. Merci pour votre présence durant toutes ces longues années d'étude. Mon dieu que se fut long et difficile. Merci d'avoir cru en moi. Même si on ne se le dit pas souvent, je vous aime. Je suis maintenant « loin » de vous et pourtant je n'ai jamais été aussi proches de vous.

A seb,

Qui l'aurait prédit que vous seriez là aujourd'hui pour un jour si important à mes yeux. Tu es là depuis le premier jour de PACES, et ton importance à mes yeux n'a jamais cessé d'accroître depuis. Aujourd'hui tu es indispensable. Tu es quelqu'un de formidable et sur qui je le sais je pourrais toujours compter. Merci pour ces 1000000000000000000 (minimum) moments de rigolades au quotidien. Merci pour tous ces moments partagés, ces souvenirs, ces aventures et tout ce qu'il nous reste encore à partager. Impossible de passer une journée sans vous raconter ma vie, mes doutes (et il y en a un paquet). Tu es mon meilleur ami, mon confident, mon psy ... et j'en passe. C'est ce qu'on appelle un coup de foudre (à Notting Hill) amical sur les bancs de la faculté. Je conclurais par nous on vit d'amour et de danse comme si nous étions en vacances.

A Alice,

Que d'aventures et ce n'est pas fini !! Je ne m'ennuie jamais à tes côtés tu es un vrai rayon de soleil, mon rayon de soleil (c'est une chanson ça non ??). Mais aussi ma copine de galère (de thèse ahah) et de soirées. Hâte de partager encore plein de beaux moments avec toi. Tu es toujours là pour moi, je t'aime autant que la bière Réthaise.

A mes ex-collègues de la pharmacie îlot, Karine, Maris, Nelly, Grégoire et Marie again (Je garderai confidentiel vos surnoms pour des raisons évidentes n'est-ce pas).

Je tiens à vous dire que j'en ai fait des pharmacies mais votre équipe est indétrônable. Vous êtes les meilleurs. Que je vous aime. Karine, tu n'as pas la vie la plus facile, mais pourtant tu as toujours été là pour moi, et tu gardes toujours le sourire. Ta vie est un film et j'ai hâte de savoir la suite ! Nelly, on ne comprend rien quand tu laisses des trucs en attente, tu penses jouer ta vie sur les challenges Aragan et tu es hyper lente au volant mais tu es clairement irremplaçable. Grégoire, tu es l'homme à tout faire de ces drôles de dames et parfois un peu le

souffre-douleur, quel courage. Tu es un papa et un collègue formidable, merci pour tout. Hâte de partager nos prochains mojitos.

Bref vous me manquez.

A Alexane,

Merci pour tous les documents que tu m'as donné qui m'ont bien servi pour cette thèse. Merci d'être mon amie. Ton parcours de vie force l'admiration. Je suis sûre que l'avenir est prometteur. Hâte de partager la suite avec toi à Paris.

A mes amis, Alice, Salomé (aka momo), Justine (aka shatta rougail saucisse), la den's, la Tarek, Loick, Lisa, Gaétan, Agathe, Audrey, Margaux, Lou, Anissa, ...

Vous avez fait en sorte que mes dernières années fac soient clairement les meilleures et limite les seules que je retiendrais. Je vous aime. Je suis parfois nostalgique je dois l'avouer... Merci pour tous ces moments passés ensemble et tous les futurs.

A Salomé,

Nous nous sommes beaucoup rapprochées ces derniers temps toutes les deux, et je suis contente de continuer à partager tous ces moments avec toi malgré nos vies qui sont plutôt opposées ahah. Hâte de partager encore pleins de moments.

A Justine,

Merci à toi de m'avoir intégré à ton projet réunionnais. J'ai passé des moments avec toi que je ne pourrais jamais oublier. On a nagé avec des baleines et on s'est perdue en rando quand même !! Je serais toujours là pour toi et tu pourras toujours compter sur moi. A nos prochains souvenirs.

A tous mes nouveaux copains parisiens,

Hâte de continuer à découvrir la ville de l'amour (paraît-il...) avec vous et de critiquer la RATP.

Enfin merci aux personnes qui ont partagés un bout de ces années avec moi même si l'on s'est perdus de vue aujourd'hui ça fait partie de ma vie, et pour certains vous avez été très importants à certaines périodes.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
I. INTRODUCTION	14
II. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET DES PHANERES	16
A. Composition et structure	16
1. Composition	16
2. Structure	16
B. Les grandes fonctions de la peau	23
1. Protection	23
2. Sensibilité et communication	27
3. Thermorégulation	28
4. Absorption	28
5. Réserve	29
6. Synthèse de la vitamine D	29
7. Excrétion	29
8. Cicatrisation et réparation	29
C. Les annexes de la peau	31
1. Les glandes sudoripares	31
2. Glandes sébacées.....	32
D. Les phanères	33
1. Les poils et les cheveux.....	34
2. Les ongles.....	36
III. GENERALITES EN CANCEROLOGIE ET LES DIFFERENTES STRATEGIE THERAPEUTIQUE DISPONIBLES	40
A. Définition et mécanismes d'apparition du cancer	40
1. Définition	40
2. Notion de tumeur.....	41
3. Notion de cancérogenèse.....	42
B. Les différentes stratégies thérapeutiques	45
1. Traitements locorégionaux	46
2. Traitements systémiques	54
IV. LES DIFFERENTES TOXICITES CUTANEEES QUE PEUVENT INDUIRE CES TRAITEMENTS ET LES CONSEILS ASSOCIES.....	73
A. Atteintes des phanères	74
1. L'alopécie.....	74
2. La perte des cils et sourcils.....	84
3. L'atteinte des ongles : onychopathie	87
B. Atteintes cutanées	92
1. Généralités.....	92
2. Les Cicatrices	97

3.	Photosensibilisation.....	100
4.	Syndrome main-pied	103
5.	La folliculite	107
6.	Xérose.....	111
7.	Radiodermite.....	113
V.	<i>MISE EN PLACE DE FICHES CONSEILS A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE</i>	117
VI.	<i>CONCLUSION.....</i>	119

LISTES DES ABREVIATIONS

RPC : réunion de concertation pluridisciplinaire

SMP : syndrome main pied

UV : ultraviolet

mL : millilitres

LISTES DES FIGURES

Figure 1. Coupe de la peau illustrant les différentes couches et leurs structures

Figure 2. Structure et histologie de l'épiderme

Figure 3. Jonction dermo-épidermique vue au microscope électronique

Figure 4. Structure du derme

Figure 5. Schémas de la mélanogenèse

Figure 6. Structure d'un poil

Figure 7. Photo d'un poil au microscope électronique

Figure 8. Schéma de l'anatomie de l'ongle

Figure 9. Étapes de la cancérogénèse

Figure 10. Principe de la radiothérapie externe

Figure 11. Chambre implantable

Figure 12. Cathéter central inséré dans le bras

Figure 13. Mode d'action des chimiothérapies conventionnelles

Figure 14. DCI et nom de spécialité des antimétabolites

Figure 15. DCI et nom de spécialité des agents alkylants

Figure 16. DCI et nom de spécialité des inhibiteurs de topoisomérases I et II

Figure 17. DCI et nom de spécialité des agents scindants

Figure 18. DCI et nom de spécialité des taxanes

Figure 19. DCI et nom de spécialité des Vinca-alcaloïdes

Figure 20. Mode d'action de l'hormonothérapie

Figure 21. Mode d'action des anticorps monoclonaux

Figure 22. Mode d'action des inhibiteurs des protéines kinases

Figure 23. Mode d'action des immunothérapies (exemple du traitement par anti-PD1)

Figure 24. Images d'une alopecie

Figure 25. Illustration de casques réfrigérants

Figure 26. Photo d'une onycholyse

Figure 27. Photo d'une paronychie de l'ongle

Figure 28. Méthode de l'orthonyxie

Figure 29. L'auto-massage d'une cicatrice

Figure 30. Image d'une réaction de photosensibilité

Figure 31. Image de l'hand-foot syndrome

Figure 32. Images de l'hand-foot reaction

Figure 33. Images des gants et chaussons de soin de chez Meme

Figure 34. Image d'une folliculite du torse

Figure 35. Image d'une xérose du dos

Figure 36. Image de fissures à l'extrémité des doigts

Figure 37. Image d'une radiodermite

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Composition chimique de la peau

Tableau 2. Les facteurs de risque du cancer

Tableau 3. Toxicités spécifiques à certaines molécules anticancéreuses

Tableau 4. Classification NCI CTCAE

Tableau 5. Agents cytotoxiques alopeciants

Tableau 6. Hormonothérapies alopeciantes

Tableau 7. Conseils d'hygiène capillaire

Tableau 8. Conseils d'entretien d'une perruque

Tableau 9. Les différents types de larmes artificielles

Tableau 10. Conseils généraux pour les onychopathies

Tableau 11. Les 4 phases de cicatrisation

Tableau 12. Évaluation de la photosensibilité selon l'échelle NCI-CTCAE

Tableau 13. Évaluation du syndrome main pied selon l'échelle NCI-CTCAE

Tableau 14. Les chimiothérapies provoquant un syndrome main-pied

Tableau 15. Évaluation de la folliculite selon l'échelle NCI-CTCAE

Tableau 16. Évaluation de la xérose selon l'échelle NCI-CTCAE

Tableau 17. Évaluation de la radiodermite selon l'échelle NCI-CTCAE

Tableau 18. Conseils préventifs à appliquer pour la radiodermite

I. INTRODUCTION

En France, les cancers (1,2) sont la **première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme** après les maladies cardiovasculaires. On estime selon l'institut national du cancer, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à environ **400 000** (avec une répartition de **54% d'hommes et 46% de femmes**). L'âge moyen de survenue étant de **67 ans**. Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont les cancers de la **prostate, poumon et côlon**.

Chez la femme, le cancer du **sein** est le plus fréquent suivi du côlon et du poumon.

Ces chiffres sont en perpétuelle **augmentation** ces trente dernières années du fait notamment de **l'augmentation de la population et de son âge, de l'amélioration de la détection, mais aussi notre mode de vie qui se dégrade** (nutrition, sédentarité, obésité). Toutefois, au fil des années, nous avons pris conscience de la dangerosité de certains produits, notamment au niveau environnemental (pollutions diverses, expositions professionnelles ; nous pouvons citer l'amiante, le glyphosate ou encore le chlordécone) et de certains comportements à risque (tabac, alcool, rayon UV).

La mortalité a toutefois **diminué** lors des dix dernières années, cela s'explique par l'amélioration des traitements et des méthodes de diagnostics qui permettent de déceler les cancers à un stade plus précoce ce qui facilite la prise en charge. **A l'heure actuelle, plus d'une personne sur deux guérit de son cancer** (3). Malgré ces progrès, 148 000 personnes décèdent chaque année de leur cancer dont 85 000 hommes et 63 000 femmes en France. On pourrait s'attendre d'ici 2030, à environ 26,4 millions de nouveaux cas de cancer et 17 millions de décès par an dans le monde.

De grandes avancées thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années et ont permis le développement de nombreux traitements qui évoluent vers une **thérapie personnalisée**. Ces traitements provoquent entre autres, un large éventail **d'effets indésirables cutanés**, qui touchent la peau, les cheveux et les ongles. Cela peut varier **d'une simple sécheresse cutanée à des cas beaucoup plus graves comme par exemple le syndrome de Lyell** (4). L'étiologie de chaque effet indésirable dermatologique est fortement dépendante du type de thérapie anticancéreuse ou de la cible spécifique de la molécule dans le cas des thérapies ciblées. Il est

parfois nécessaire de modifier la dose ou d'interrompre le traitement et *in fine* affecter négativement le résultat clinique.

Les effets indésirables cutanés ont un **impact autant physique que psychologique**. Les patients se retrouvent souvent démunis face à ces effets dermatologiques.

De par sa proximité avec le patient et du fait de l'élargissement de l'offre thérapeutique et de l'augmentation du nombre de chimiothérapies par voie orale disponibles en officine qui ne cesse d'augmenter (plus de 70 molécules), le **pharmacien** d'officine prend **une place primordiale** dans la prise en charge globale et personnalisée du patient. Il a pour rôle de **l'accompagner** (5) en lui prodiguant des **conseils**, sans omettre de **l'orienter** vers les professionnels de santé spécialisés lorsque cela est jugé nécessaire (dermatologue, podologue, oncologue, médecin généraliste...). Il doit également pouvoir apporter au patient un **soutien et une écoute**, car face aux changements physiques qu'induisent les traitements anticancéreux, l'image du corps du patient est perturbée, et il pourra ressentir une détresse émotionnelle impactant sur sa qualité de vie (6).

Cette thèse a pour objectif d'actualiser les connaissances nécessaires aux pharmaciens d'officine pour participer activement à la prise en charge de ces **toxidermies** afin de répondre au mieux aux attentes des patients.

En effet, seront présentés dans un premier temps des rappels de physiologie de la peau et des phanères. Ensuite, nous ferons un point sur les généralités en cancérologie et les différentes stratégies thérapeutiques disponibles. Nous développerons ensuite les différentes toxicités cutanées que peuvent induire ces traitements et les conseils associés. Enfin, dans une dernière partie seront présentées des fiches qui ont été rédigées à destination des pharmaciens d'officine, portant sur les principaux conseils de dermocosmétologie afin de faciliter la prise en charge de chaque type d'effets indésirables cutanés. Le but étant d'optimiser le service pharmaceutique rendu dans le cadre de la dispensation des anticancéreux à l'officine. Ces fiches peuvent faire l'objet de support lors d'entretiens pharmaceutiques en oncologie (7).

II. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET DES PHANERES

La peau(8,9) (du latin *pellis*), est une membrane souple, résistante, imperméable (à certaines substances) qui enveloppe tout le corps. Elle constitue la barrière entre l'environnement extérieur et l'intérieur du corps. C'est l'organe le plus important en termes de poids et de surface avec environ deux mètres carrés pour cinq kilos de poids.

A. Composition et structure

1. **Composition**

Tableau 1. Composition chimique de la peau :

Eau	Sels minéraux	Protéines	Lipides
70%	Sodium, potassium, magnésium, calcium, fer, cuivre, zinc, manganèse, soufre, phosphore, iode	Collagène, kératine, élastine, fibronectine, laminine.	Cholestérol, acides gras, triglycérides, céramides

La peau est un organe complexe, composée de plusieurs éléments et représente 16% du poids total d'un être humain.

D'un point de vue chimique, elle est constituée en majorité d'eau (70%) qui joue un rôle important dans l'hydratation et la régulation thermique. Ensuite nous avons les protéines (28%). On retrouve également des lipides (2%) et des sels minéraux (0,5%).

2. **Structure**

La peau se subdivise en 3 couches superposées, de l'extérieur vers l'intérieur (figure 1) :

- L'épiderme
- Le derme
- L'hypoderme

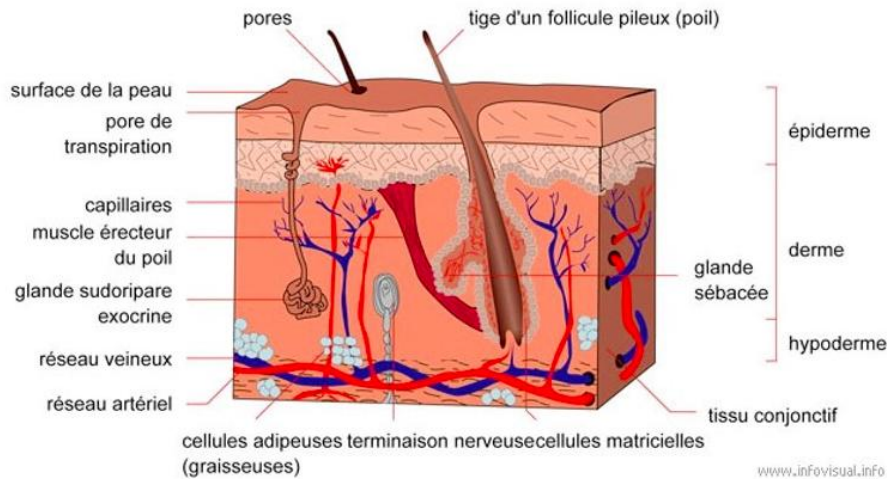


Figure 1. Coupe de la peau illustrant les différentes couches et leurs structures (10)

a) L'épiderme (11,12)

C'est un **épithélium stratifié**, c'est-à-dire composé de plusieurs couches de cellules superposées. Il constitue l'enveloppe externe de la peau et joue donc un rôle de protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Il correspond à la couche la plus mince : son épaisseur varie en moyenne de 1 à 4 mm suivant les différentes parties du corps.

Cette couche **n'est pas vascularisée**, mais elle est riche en terminaisons nerveuses.

L'épiderme est en renouvellement constant, il met en moyenne 21 jours pour se renouveler. Le renouvellement repose sur un processus de différenciation précis, partant de la base de l'épiderme vers la surface.

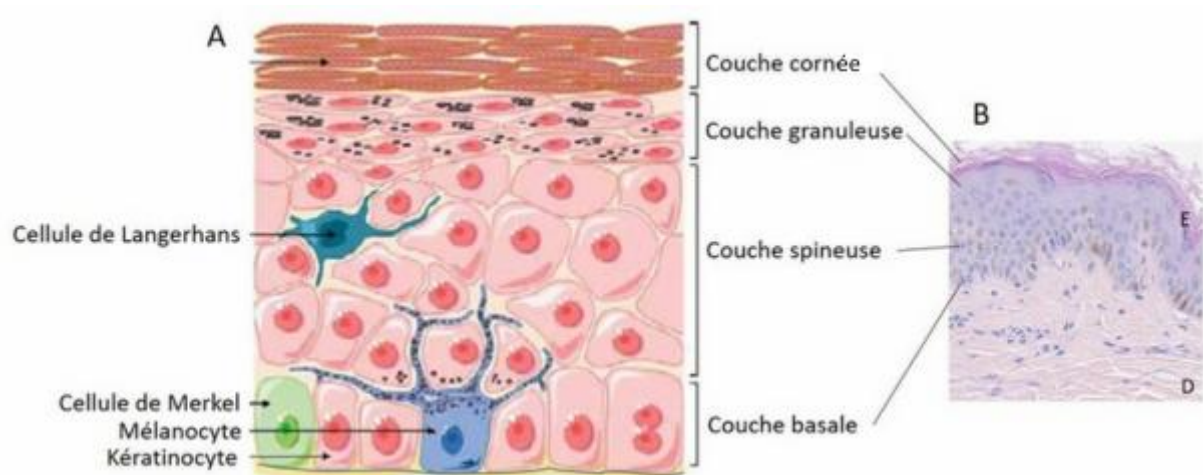


Figure 2. Structure et histologie de l'épiderme (13)

i. Les cellules de l'épiderme

Il existe quatre principaux types de cellules épidermiques.

Il y a tout d'abord une majorité à **80% de kératinocytes** qui produisent la kératine (une protéine fibreuse résistante et imperméable). Cette protéine va permettre de **maintenir la cohésion de l'épiderme** par l'intermédiaire de son cytosquelette et son système de jonction pour établir des liens entre elle et la matrice extracellulaire.

Les kératinocytes assurent également la **protection** de l'épiderme contre les **agressions mécaniques, chimiques et des rayons UV**.

Comme vu précédemment, l'épiderme se renouvelle constamment car les kératinocytes se forment dans la couche basale et migrent vers la surface au cours de leur maturation. Ils subissent un **processus de kératinisation**, c'est-à-dire qu'ils se chargent progressivement de kératine et deviennent de plus en plus aplatis. A la fin de leur cycle de vie, les kératinocytes morts forment la couche cornée, qui est régulièrement éliminée par desquamation. Leur migration de la couche basale à la couche cornée s'effectue en général **en 3 à 4 semaines**.

Ensuite nous avons les **mélanocytes (13%)**, ils sont localisés principalement dans la couche basale.

Ils produisent la mélanine qui est le pigment responsable de la couleur de la peau et des

cheveux. Cette dernière protège la peau contre les dommages causées par les rayons ultraviolets en **absorbant et dispersant l'énergie de ces rayons**. Les mélanocytes, grâce à leur forme étoilée prolongée par des dendrites, transfèrent la mélanine aux kératinocytes voisins sous forme de granules appelées **mélanosomes** pour les protéger contre les dommages solaires.

La troisième catégorie de cellules correspondant aux **cellules de Langerhans (2 à 4 %)** qui sont situées au niveau de la couche épineuse. Elles appartiennent au système immunitaire et jouent un rôle dans la **défense de la peau contre les agents pathogènes**. Elles capturent les antigènes qui pénètrent la peau et les présentent aux lymphocytes T du système immunitaire. Elles agissent donc comme des **cellules présentatrices d'antigènes**, activant ainsi la réponse immunitaire.

Enfin la dernière catégorie de cellules sont **les cellules de Merkel (1 à 2 %)**. Ce sont des **cellules réceptrices tactiles** situées principalement dans la couche basale de l'épiderme, en particulier dans les zones de la peau très sensibles, comme les mains, les lèvres et la peau des pieds. Elles sont associées aux terminaisons nerveuses et jouent un rôle dans la sensation tactile. Elles détectent **les pressions légères et les textures**, et elles transmettent cette information sensorielle aux nerfs sensitifs.

ii. Les couches de l'épiderme

L'épiderme est constitué de **cinq couches cellulaires distinctes**, qui reflètent les différents stades de maturation des kératinocytes. De la plus profonde à la plus superficielle nous avons :

- La **couche basale ou *stratum germinativum*** : c'est la couche la plus profonde de l'épiderme, située juste au-dessus du derme. Elle est formée d'une assise de cellules cubiques, implantées sur les papilles du derme superficiel par des desmosomes. Elle est composée en grande partie de kératinocytes, entre lesquels sont insérés quelques mélanocytes et des cellules de Merkel. C'est le **siège des divisions cellulaires** : chaque cellule basale se divise par mitose en deux kératinocytes, l'un reste au niveau de la couche basale pour se diviser et le second migre vers les couches superficielles pour ensuite se différencier.

- La **couche épineuse** : elle est juste au-dessus de la couche basale. Cette couche est composée de **cinq à six assises de cellules kératinocytes** reliés entre eux par des desmosomes, ce qui forme une sorte **d'épine** (d'où le nom de couche épineuse). Cela permet une grande résistance mécanique à cette couche. Au fur et à mesure des assises, les cellules commencent à accumuler de la kératine et leur forme polygonale initiale s'aplatie dans les couches supérieures. C'est aussi une couche riche en **cellules de Langerhans**.
- La **couche granuleuse** : Elle est mince et se compose généralement de **trois à cinq rangées de kératinocytes aplatis**, fusiformes et parallèles. Les kératinocytes sont à la **fin de leur différenciation**. Leur cytoplasme contient des granules riches en **kératohyaline et en granules lamellaires**. Les granules de kératohyaline aident à regrouper les filaments de kératine dans les cellules, tandis que les granules lamellaires libèrent des lipides qui aident à rendre la couche cornée imperméable. Au fur et à mesure que les cellules montent dans l'épiderme, elles perdent leur noyau et leur activité métabolique, entrant dans un processus de **mort cellulaire programmée** (apoptose).
- La **couche claire** : c'est l'intermédiaire entre la couche cornée et la couche granuleuse. Cette couche est présente uniquement dans les zones épaisses de la peau (paumes des mains, plantes des pieds). Elle est composée que d'une seule couche de cellules mortes, aplaties et riche en kératine. Les cellules sont transparentes d'où le nom de couche claire.
- La **couche cornée** : Il s'agit de la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle s'organise par la superposition de cellules plates, compactes, à membrane épaisse, anucléées, complètement kératinisées ; définissant les **cornéocytes**. Le nombre de couches de cornéocytes est variable selon les régions du corps (15 à 20 au niveau du dos et quelques centaines au niveau de la plante des pieds). Les cornéocytes sont en desquamation perpétuelle. Ils forment une barrière protectrice très résistante.

La jonction dermo-épidermique, essentiellement constituée par la membrane basale, sépare comme son nom l'indique, le derme de l'épiderme. Il s'agit d'une membrane fine **d'1 micromètre**.

En microscopie optique, après des techniques de colorations spécifiques, la jonction dermoépidermique apparaît comme une ligne ondulée, définie par une alternance de « crêtes épidermiques » dans le derme et de « papilles dermiques » dans l'épiderme. En microscopie électronique, sa structure lamellaire comprend 3 régions : **des cellules basales de l'épiderme, la lamina lucida claire aux électrons et la lamina densa dense aux électrons.**

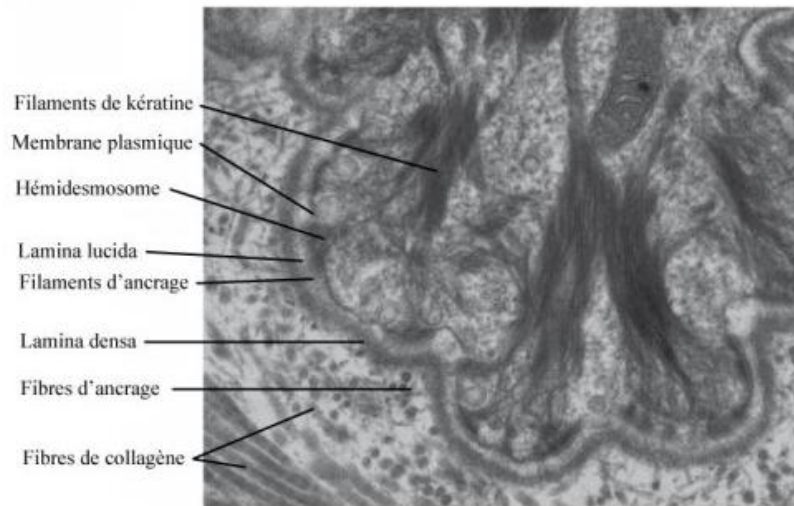


Figure 3. Jonction dermo-épidermique vue au microscope électronique (14)

b) Le derme

Le derme est la couche intermédiaire de la peau, située sous l'épiderme au-dessus de l'hypoderme. Le derme est un tissu conjonctif complexe, et à la différence de l'épiderme, il est richement vascularisé. Il va donc apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à l'épiderme. Ce **tissu conjonctif** correspond à la couche la plus **épaisse** (10 à 40 fois plus épais que l'épiderme).

Il contient de nombreuses structures essentielles :

- De **nombreux capillaires sanguins**
- Des **fibres élastiques, musculaires lisses et de collagène** qui contribuent à son élasticité et à sa résistance
- De la **substance fondamentale**, qui est un mélange gélatineux de **glycoprotéines et de protéoglycanes** qui aide à retenir l'eau, contribuant à l'hydratation et à la turgescence de l'eau.

- Des **mécanorécepteurs** pour les sensations tactiles
- Des **thermorécepteurs** pour les sensations thermiques (vasodilatation et vasoconstriction)
- Des **nocicepteurs** pour les sensations douloureuses
- Des **glandes sudoripares** qui produisent la sueur et régulent la température corporelle
- Des **glandes sébacées** qui sécrètent du sébum qui aide à protéger la peau de la déshydratation et des infections.
- Des **follicules pileux**

On distingue deux types de derme en fonction de la densité de ces fibres :

- Le **derme papillaire ou superficiel** : formé d'un tissu conjonctif lâche composé de fines fibres de collagène et de **papilles dermiques**. Ces papilles contiennent de petits capillaires qui nourrissent l'épiderme et des terminaisons nerveuses.
- Le **derme réticulaire (moyen et profond)** : le tissu conjonctif est **dense**, dessiné par un réseau à maille serrée constitué de fibres de collagène denses et des fibres d'élastines. Cette couche contient également les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux, et des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

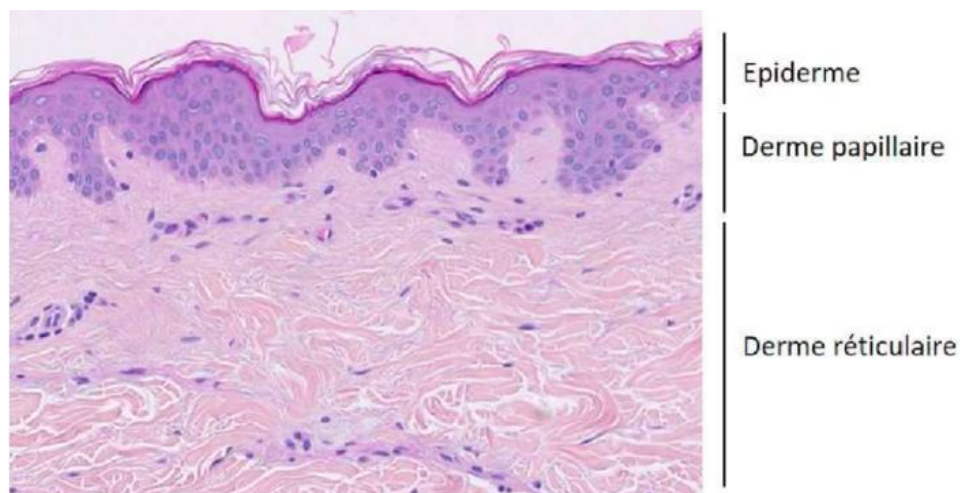


Figure 4. Structure du derme (15)

c) L'hypoderme

C'est une **couche de tissu conjonctif** lâche richement vascularisée, contenant les **adipocytes** qui sont responsables du stockage des graisses, en vue des besoins énergétiques de

l'organisme. L'hypoderme protège les muscles, les os et les organes des traumatismes et participe à la thermorégulation (la graisse ayant la spécificité d'être isolante).

B. Les grandes fonctions de la peau

1. Protection

a) Contre les agressions physiques

La peau agit comme la **première ligne de défense** contre les agressions externes. La couche cornée contient des **cellules kératinisées** qui forment une couche résistante, empêchant les agents pathogènes (bactéries, virus, champignons) et les substances nocives de pénétrer dans le corps.

De plus, une protection est réalisée par l'action bactéricide du **film hydro-lipidique**, composé de sébum (sécrété par les glandes sébacées) et de sueur. En effet, ce film recouvre la surface de la peau, créant un environnement **légèrement acide** (pH environ à 5,5) qui empêche la prolifération des micro-organismes.

Enfin, la **desquamation** joue aussi un rôle dans l'élimination des microorganismes qui se fixent sur la peau.

b) Contre les agressions chimiques

La peau empêche également les substances chimiques nocives de pénétrer dans le corps. Les **lipides présents dans la couche cornée** et le **film hydro-lipidique** sont résistants à de nombreuses substances chimiques, ce qui limite leur absorption. Toutefois, cette barrière n'est pas infranchissable : La peau supporte des produits acides, alcalins, oxydants, s'ils ne sont pas en forte concentration.

c) Contre les chocs mécaniques

L'hypoderme, contient des tissus adipeux qui servent **d'amortisseurs** des chocs physiques et protéger les organes internes des blessures en cas de traumatismes.

L'élasticité et l'épaisseur de la peau protègent les muscles et les os sous-jacents contre les chocs et les pressions.

d) Contre la déshydratation

La couche cornée, riche en lipides, **empêche la perte excessive d'eau** du corps. Sans cette barrière, l'eau s'évaporerait rapidement, entraînant une déshydratation sévère.

e) Contre le rayonnement solaire

La mélanine a la capacité **d'absorber les rayons UV**, notamment les UVB, qui sont responsables des coups de soleil et des dommages à l'ADN. En absorbant ces rayons, la mélanine protège les cellules de la peau des effets nocifs des UV, réduisant ainsi les risques de mutations génétiques qui pourraient entraîner des cancers de la peau.

En plus d'absorber, la mélanine **disperse une partie de l'énergie des UV** sous forme de **chaleur**, empêchant les rayons d'endommager profondément les couches internes de la peau.

De plus, en réponse à une exposition accrue au soleil, la peau produit davantage de mélanine (ce phénomène s'appelle la **mélanogenèse**), ce qui entraîne le **bronzage**, augmentant ainsi la protection contre les UV.

Pour comprendre ce mécanisme de mélanogenèse, il faut savoir que les mélanocytes peuvent synthétiser deux types de mélanine à partir d'un même précurseur, **l'acide aminé tyrosine**. Nous pouvons citer :

- **L'eumélanine** : c'est la forme la plus courante de mélanine. Elle est responsable des pigments noirs et bruns dans la peau, les cheveux et les yeux. Ce sont des pigments **photoprotecteurs**.
- **La phéomélanine** : qui produit les pigments rouges ou jaunes qui peuvent devenir carcinogènes s'ils sont trop exposés aux UV. Elle est présente en plus grande quantité chez les personnes avec les cheveux roux ou une peau très claire. Sa structure diffère de celle de l'eumélanine, car elle contient du **soufre** provenant de la cystéine. C'est le soufre qui donne cette couleur aux pigments.

La synthèse de la mélanine (ou mélanogénèse) commence par **l'oxydation de la tyrosine en dopa** (acide dihydroxyphénylalanine) grâce à l'enzyme tyrosinase, puis poursuit par une série de réactions chimiques menant à la formation de **dopaquinone**. Ensuite, selon la voie suivie, elle peut conduire soit à la production d'eumélanine (*via* les indoles), soit à la phéomélanine (*via* des réactions impliquant la cystéine).

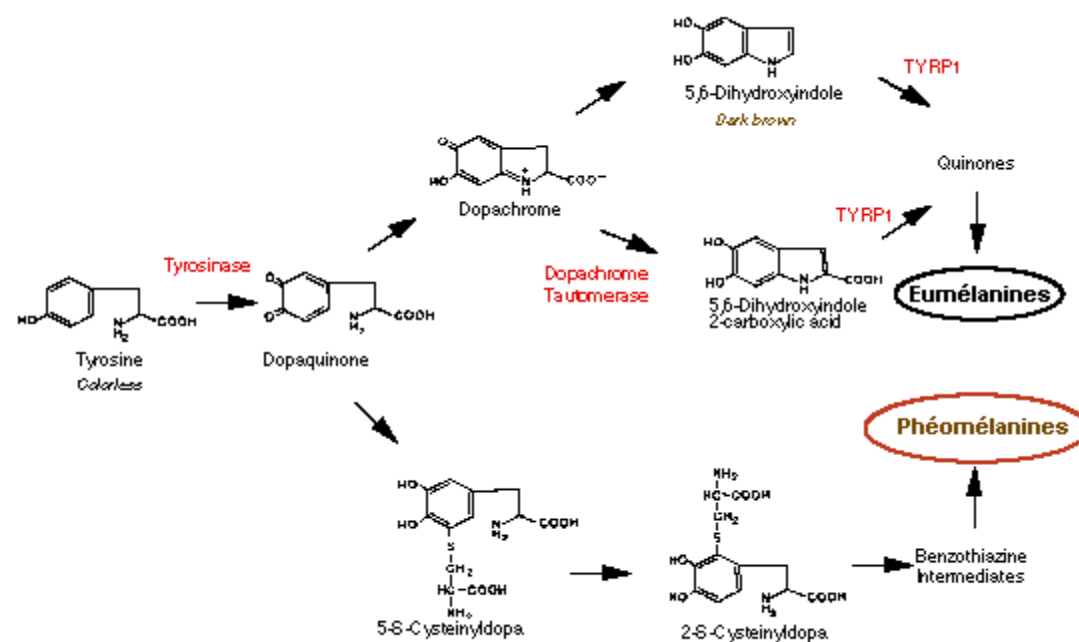
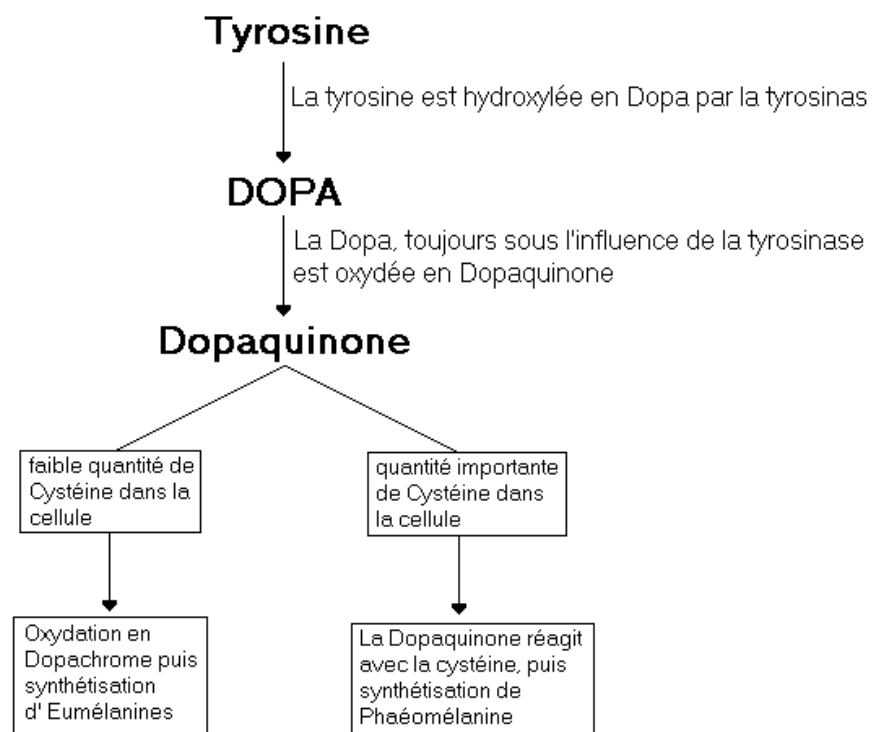


Figure 5. Schémas de la mélanogénèse (16,17)

En guise de protection, la peau peut aussi **s'épaissir**. La couche cornée de l'épiderme se renforce, ce qui augmente la protection contre les UV. Cet épaissement crée une barrière physique supplémentaire qui empêche les UV de pénétrer trop profondément.

Enfin, les cellules de la peau possèdent des **mécanismes de réparation de l'ADN**.

Malgré tous ces mécanismes de défense, une exposition excessive aux UV peut dépasser les capacités de protection de la peau, ce qui entraîne des **coups de soleil, un vieillissement prématuré (ride, tâches de vieillesse) et dommages irréversibles à l'ADN**, augmentant ainsi le risque de **cancer de la peau**.

De plus, la mélanine **n'absorbe pas tous les UV** (les personnes à la peau claire, qui produisent moins de mélanine, sont plus vulnérables aux dommages causés par les UV que celles ayant une peau foncée) et **sa production tend à diminuer avec l'âge** (diminution de **10 à 20 % par décennie à partir de 30 ans**).

f) Contre les agents pathogènes

La peau participe à la défense immunitaire en hébergeant des cellules comme **celles de Langerhans**, qui font partie du système immunitaire inné. Ces cellules détectent les intrus (agents pathogènes) et déclenchent une réponse immunitaire locale en transmettant l'information aux lymphocytes T, contribuant ainsi à prévenir les infections avant qu'elles ne se propagent.

Des **macrophages** sont aussi présents dans le derme, ils capturent et présentent les antigènes aux cellules du système immunitaire.

Enfin, les kératinocytes sécrètent quant à eux des **cytokines immunomodulatrices** (les interleukines).

2. Sensibilité et communication

Elle joue aussi un rôle dans la **sensibilité et la communication**. En effet, le toucher correspond à l'un des cinq sens : la peau est riche en récepteurs sensoriels qui détectent divers stimuli, tels que la pression, la douleur, le toucher, la température et les vibrations. Ces

récepteurs envoient des signaux au système nerveux central, permettant à l'organisme de réagir aux changements environnementaux.

Nous pouvons citer :

- Les **récepteurs tactiles** : les terminaisons nerveuses libres et les récepteurs spécialisés (comme les corpuscules de Meissner et de Pacini) permettent de détecter le toucher, la pression, les vibrations, les mouvements.
- Les **récepteurs thermiques** : ils détectent les changements de température
- Les **récepteurs nociceptifs** : ils réagissent à la douleur, avertissant le corps des blessures potentielles ou des dangers.

La peau joue également un rôle dans l'expression émotionnelle (rougeur de la peau due à la gêne ou à la colère, pâleur due à la peur...), et dans la **communication sociale** à travers des caractéristiques visibles comme la couleur, la texture et les expressions du visage. Ces aspects influencent souvent la perception et les interactions sociales.

3. Thermorégulation

Le rôle de **thermorégulation** de la peau est essentiel pour maintenir la température corporelle à **environ 37°C**, malgré les variations de la température extérieure ou les conditions internes du corps (comme l'activité physique). La peau, par ses différentes structures et mécanismes, joue un rôle clé dans la dissipation ou la conservation de la chaleur.

a) Protection contre l'élévation thermique

L'évacuation de l'excès de chaleur est assurée par la dilatation active des petits vaisseaux (**vasodilatation**) du derme, par la **sudation** (les glandes sudoripares sécrètent la sueur qui en s'évaporant refroidit la surface de la peau) et par la **perspiration**.

b) Protection contre le froid

Le resserrement des petits vaisseaux de la peau (**vasoconstriction**), le **coussin graisseux** de l'hypoderme, et la **contraction des muscles érecteurs du poil** (« chair de poule ») s'opposent au refroidissement de l'organisme.

4. Absorption

Elle varie en fonction de **l'épaisseur de l'épiderme** ainsi que du **coefficient de liposolubilité** de la peau. Si le coefficient est élevé, la pénétration sera importante. Les substances liposolubles (solubles dans les graisses) peuvent traverser la barrière lipidique de l'épiderme et pénétrer les couches profondes. Ce principe est utilisé pour les crèmes, les médicaments transdermiques (qui délivrent des principes actifs directement dans la circulation sanguine à travers la peau), ou encore les huiles essentielles.

5. Réserve

L'hypoderme contient des tissus adipeux (graisse sous-cutanée) qui constitue une réserve énergétique **sous forme de triglycérides** en cas de besoin cette réserve peut être mobilisée pour fournir de l'énergie à l'organisme (En cas d'effort intense, prolongé ou de jeûne par exemple).

6. Synthèse de la vitamine D

Sous l'influence des rayons UVB du soleil la peau joue un rôle crucial dans la **synthèse de la vitamine D**, qui est essentielle pour l'absorption du calcium et du phosphore dans les os. La vitamine D favorise ainsi la santé des os et du système immunitaire.

7. Excrétion

Certains déchets de l'organisme sont éliminés par la sueur à travers la peau :

- **Élimination des toxines** : la sueur contient de l'urée, de l'acide urique, des sels et d'autres déchets métaboliques, qui sont excrétés par les glandes sudoripares
- **Équilibre hydrique et électrolytique** : En sécrétant de la sueur, la peau participe également à la régulation des niveaux d'eau et de sels minéraux dans le corps.

8. Cicatrisation et réparation

Le rôle de **réparation et de cicatrisation** de la peau est un processus vital qui lui permet de se restaurer après une blessure, une coupure ou une brûlure. Ce mécanisme complexe assure la fermeture des plaies et la restauration de l'intégrité de la peau **pour éviter les infections et pertes excessives de liquides corporels**. Ce processus se fait en quatre étapes.

a) L'hémostase (arrêt du saignement)

Dès qu'une blessure se produit, le corps déclenche une réponse rapide pour arrêter le saignement. Ce processus, appelé hémostase consiste en :

- La **vasoconstriction** des vaisseaux sanguins près de la plaie, ce qui réduit temporairement le flux sanguin.
- La formation d'un **caillot sanguin** grâce à l'activation des plaquettes et des protéines présentes dans le sang (comme le fibrinogène, qui forme des filaments de fibrine). Ce caillot scelle temporairement la plaie pour empêcher le saignement et créer une barrière contre les infections.

b) L'inflammation (réaction immunitaire)

Après l'hémostase, la phase **d'inflammation** commence :

- Les **globules blancs (leucocytes)**, notamment les neutrophiles, arrivent sur le site de la plaie pour éliminer les bactéries et les débris cellulaires. Ils vont également libérer les substances chimiques qui provoquent une réaction inflammatoire (rougeur, chaleur, gonflement) et attirent d'autres cellules immunitaires pour combattre toute infection éventuelle
- Des **macrophages** se joignent ensuite pour éliminer les débris et les cellules mortes, et sécrètent des facteurs de croissance qui stimulent la phase suivante de la cicatrisation.

c) La prolifération (formation de nouveaux tissus)

Après l'inflammation, la phase de **prolifération** commence, marquée par la production de nouveaux tissus pour combler la plaie. Cette phase implique plusieurs processus simultanés :

- **L'angiogenèse** : de nouveaux vaisseaux sanguins se forment pour fournir de l'oxygène et des nutriments aux tissus en régénération.

- **Formation de tissu de granulation** : Les fibroblastes (du derme), produisent du **collagène** et d'autres composants de la matrice extracellulaire. Cela permet de créer un tissu de granulation qui sert de base pour le renouvellement des cellules cutanées.
- **Réépithélialisation** : les kératinocytes de l'**épiderme** migrent à partir des bords de la plaie et se multiplient pour recouvrir la surface de la plaie. Ce processus rétablit la couche externe de la peau.
- **Contraction de la peau** : Des **myofibroblastes**, des cellules spécialisées, aident à réduire la taille de la plaie en tirant les bords de la peau ensemble.

d) Le remodelage (maturation de la cicatrice)

Cette phase, appelée aussi phase de **maturation**, peut durer plusieurs mois, voire des années. Elle consiste à renforcer et à améliorer la structure du tissu cicatriciel.

Le **collagène** produit en excès pendant la phase de prolifération est progressivement réorganisé et renforcé. Les fibres de collagène s'alignent dans le sens de la tension pour augmenter la résistance de la cicatrice.

De plus, les **vaisseaux sanguins** formés pendant la prolifération se résorbent progressivement, et la couleur rouge ou rosée de la cicatrice s'estompe à mesure que le flux sanguin diminue. La **cicatrice** devient plus plate et plus souple au fil du temps.

C. Les annexes de la peau

1. Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares (18) sont des petites glandes en tubes, pelotonnées sur elles-mêmes. Elles permettent la production et la sécrétion de la sueur, jouant un rôle clé dans la thermorégulation du corps et l'excrétion des déchets. On en dénombre entre **2 à 5 millions**. Elles sont de deux types.

a) Les glandes sudoripares eccrines

Elles sont réparties sur presque toute la surface du corps, notamment les **paumes des mains, les plantes des pieds et le front**.

Elles sont responsables de la régulation de la température corporelle. Lorsqu'il fait chaud ou en cas d'exercice physique, en réponse en système nerveux sympathique, elles produisent une sueur acide composée principalement d'eau (99%), de sels (sodium, chlorure) et de petites

quantités de déchets (urée, acide lactique). La sueur s'évacue par les pores situés à la surface de la peau, refroidissant le corps. En moyenne, un être humain produit entre **0,5 et 1 L de sueur par jour**.

b) Les glandes sudoripares apocrines

On les retrouve principalement dans certaines zones spécifiques comme les **aisselles, la région génitale et autour des mamelons**.

Ces glandes ne sont pas directement impliquées dans la thermorégulation. Elles produisent une sueur **plus épaisse**, contenant des lipides et des protéines. Cette sueur est généralement inodore à l'origine, mais elle peut développer une odeur sous l'action des bactéries présentes sous la peau, ce qui donne **l'odeur corporelle**. Ces glandes sont activées par des **stimuli émotionnels**, comme le stress ou l'excitation sexuelle, plutôt que la chaleur. Elles deviennent fonctionnelles à la puberté, **sous l'influence des hormones**.

2. Glandes sébacées

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines présentes dans la peau, qui sécrètent une substance huileuse appelée **sébum**.

Elles sont essentielles pour le maintien de l'intégrité et de la santé de la peau et des cheveux.

Les glandes sébacées, en forme de grappes, se trouvent dans le **derme**, souvent à la base des **follicules pileux**. Elles déversent leur sébum dans le follicule pileux, qui le transporte ensuite à la surface de la peau.

Elles sont présentes sur presque tout le corps, avec une forte concentration sur le **visage, le haut du dos, le torse, et le cuir chevelu**.

Elles sont absentes sur **les paumes des mains et les plantes des pieds**.

Le sébum est un mélange de **lipides, de cires et de débris cellulaires**. Il aide à lubrifier et imperméabiliser la peau et les cheveux, les protégeant contre la **déshydratation**. De plus, quand il est mélangé à la sueur, le sébum forme un film hydrolipidique sur la surface de la peau, qui joue un rôle **antiseptique vis-à-vis des agents pathogènes**.

La production de sébum est **sous contrôle hormonal**, principalement influencée par les **androgènes** (hormones masculines comme la testostérone). C'est pourquoi la production de sébum augmente à la puberté et diminue avec l'âge. Les variations hormonales peuvent provoquer une surproduction de sébum, comme lors de la puberté ou pendant le cycle menstruel, favorisant l'apparition de l'acné.

En effet, les pathologies associées au sébum sont :

- **L'acné** : c'est une surproduction de sébum qui peut entraîner l'obstruction des follicules pileux, ce qui favorise la prolifération de bactérie et conduit à l'acné (points noirs, boutons, kystes...)
- **La séborrhée** : il s'agit d'une production excessive de sébum qui entraîne une peau grasse et des cheveux gras
- **La dermatite séborrhéique** : c'est une maladie inflammatoire chronique de la peau, souvent associée à une sécrétion excessive de sébum, elle se manifeste par des plaques squameuses et grasses, principalement sur le cuir chevelu, le visage et parfois le tronc.

D. Les phanères

Les phanères sont des productions tégumentaires apparentes au niveau de l'épiderme qui contiennent un taux de kératine important.

1. Les poils et les cheveux

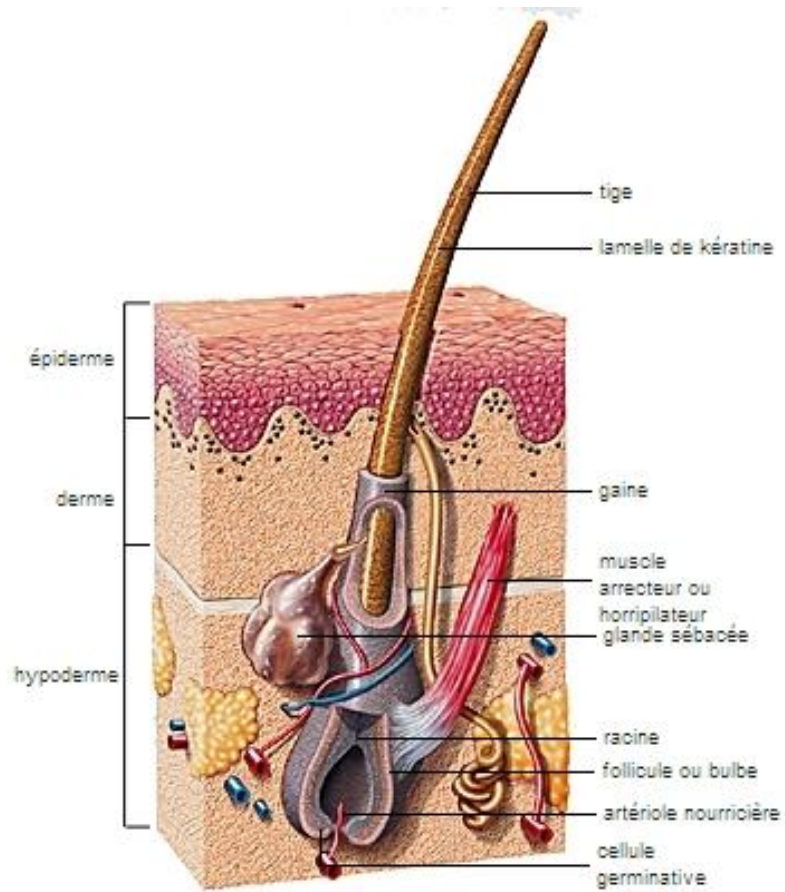


Figure 6. Structure d'un poil (19)

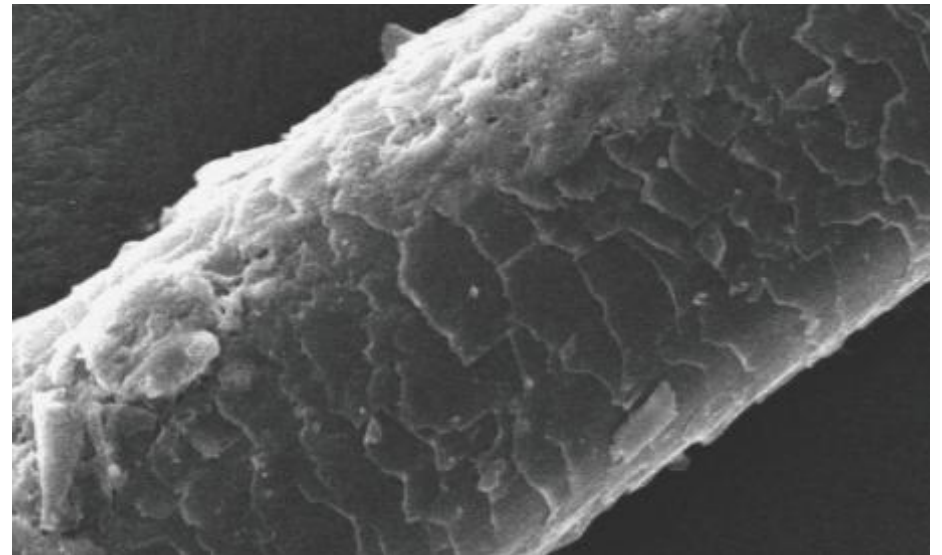


Figure 7. Poil au microscope électronique (20)

Les poils et les cheveux sont des structures **filiformes kératinisées** qui poussent à partir des follicules pileux situés dans le derme.

Ils sont composés de deux parties :

- **La tige** : partie morte, visible, et libre du cheveu ou du poil. Elle est formée de cellules kératinisées qui contiennent la mélanine. Elle se compose de 3 couches : la cuticule, le cortex et la médulla.
- **La racine** : implantée dans le derme, la partie vivante, non visible, possède une gaine appelée follicule pileux. Ces derniers se terminent par un renflement, le **bulbe** possédant à sa base une dépression, la **papille**, par laquelle le poil est nourri grâce à des vaisseaux nourriciers. Le muscle érecteur du poil ou **muscle horripilateur** est disposé entre le bulbe et l'épiderme et permet, lors de sa contraction de redresser le poil : « phénomène de chair de poule ». Une glande sébacée est parfois associée aux poils ce qui donne le follicule pilosébacé.

Les poils ne poussent pas par la pointe, mais par la racine. La pousse se fait en trois étapes :

- La **phase anagène**, de croissance : cette phase peut durer plusieurs années pour les cheveux (deux à sept ans) et quelques semaines ou mois pour les poils.
- La **phase catagène**, de régression du bulbe pileux. C'est une courte phase de transition où le follicule pileux cesse de produire activement le poil ou le cheveu. Cela dure environ deux à trois semaines.
- Puis enfin la **phase télogène**, de repos, après laquelle le poil mort tombe, pour être remplacé rapidement par un autre.

Il y a environ 80% des poils qui sont en phase de croissance et 15% d'entre eux sont au repos.

L'homme adulte perd environ 50 à 100 cheveux par jour, au-delà, il y a un problème de chute des cheveux, alopécie ou calvitie.

Le cheveu fait partie de la pilosité. C'est donc une variété particulière de poil. Leur différence principale est **leur localisation**. Les cheveux poussent sur le cuir chevelu, sont généralement plus longs et plus épais et plus durables que les autres poils du corps. En revanche, les poils couvrent presque tout le corps, avec des variations de densité et de texture selon les zones

(cils, sourcils, poils des aisselles, poils pubiens...). Les poils sont généralement plus courts que les cheveux et leur cycle de croissance est plus rapide, ce qui explique leur longueur limitée.

2. Les ongles

Ils correspondent à une **plaque cornée protectrice composée de kératine et d'environ 0,5 millimètres d'épaisseur**. Ils sont situés à l'extrémité des doigts et des orteils. Ils jouent un rôle crucial dans la protection des extrémités, la préhension d'objets et la sensibilité tactile.

Anatomie de l'ongle

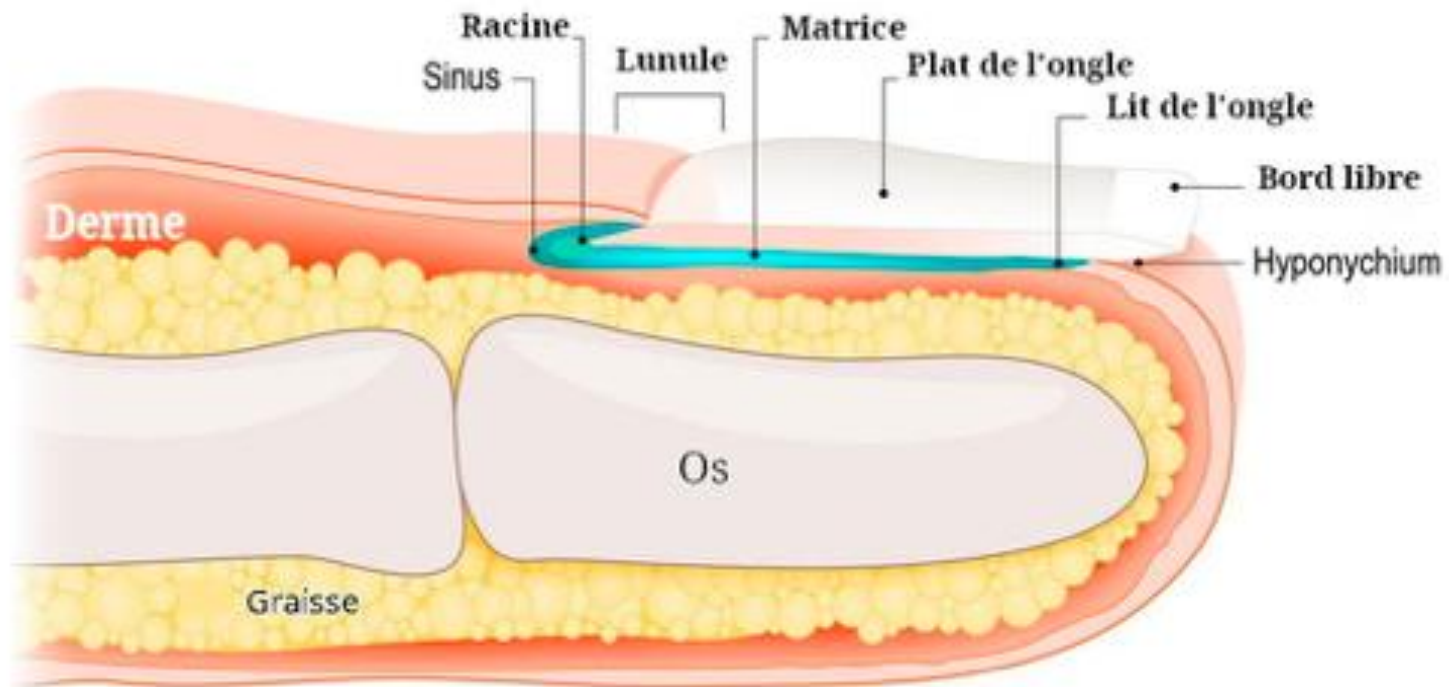


Figure 8. Schéma de l'anatomie de l'ongle (21)

a) Structures

i. La plaque unguéale :

C'est la partie visible et dure de l'ongle, formée de couches de **kératine** denses. Elle repose sur le lit de l'ongle et pousse à partir de la matrice. La plaque est légèrement transparente, permettant de voir la couleur du lit unguéal en dessous (généralement rose en raison de la vascularisation).

ii. Le lit de l'ongle :

C'est le tissu sur lequel repose la plaque unguéale. Il est richement vascularisé, ce qui lui donne sa couleur rosée. Le lit de l'ongle nourrit la plaque unguéale et permet sa bonne adhésion. Il est responsable de la croissance longitudinale de l'ongle en accompagnant la plaque unguéale dans son déplacement.

iii. La matrice de l'ongle :

C'est le tissu qui protège l'ongle. Elle contient les nerfs, la lymphe et les vaisseaux sanguins.

La matrice produit des cellules tant qu'elle reçoit la nutrition et reste dans un état sain. Au fur et à mesure que de nouvelles cellules sont fabriquées, elles poussent les anciennes vers l'avant, et de cette manière les cellules plus anciennes deviennent compressées, plates et translucides. Cela rend les capillaires dans le lit de l'ongle en dessous visibles, ce qui donne la couleur rose.

La vitesse de croissance peut aller de **0,14 à 0,40 millimètre par jour**. La repousse complète d'un ongle de la main prend environ **6 mois**. Les ongles des pieds poussent deux fois plus lentement.

iv. La lunule « petite lune » :

Elle correspond à la partie visible de la matrice, la **base blanchâtre en forme de croissant**. Elle n'est visible que sur certains doigts et chez certaines personnes. Sa couleur blanche est due au fait que les cellules sont encore en cours de kératinisation et qu'elles sont plus opaques.

v. La cuticule ou éponychium :

C'est la fine couche de peau morte située à la base de l'ongle, qui recouvre partiellement la lunule. Elle protège la zone de la matrice et empêche l'entrée des bactéries ou de corps étrangers dans la partie inférieure de l'ongle.

La cuticule joue un rôle essentiel dans la protection contre les infections et les irritations.

vi. Le paronychium :

Il correspond à la peau qui entoure les bords latéraux et proximaux de l'ongle. Il protège les côtés de l'ongle et aide à maintenir sa structure en place. Cette zone peut être sujette aux infections (**panaris**) si elle est blessée ou mal entretenue.

vii. L'hyponychium :

Situé sous le bord libre de l'ongle, il correspond à une couche de peau qui forme une barrière entre le lit de l'ongle et l'extrémité de l'ongle. Il empêche les agents extérieurs de pénétrer sous l'ongle.

viii. Le bord libre :

Il représente le bord abrasif ou tranchant de l'ongle.

b) Fonctions

Un ongle sain a pour fonction de **protéger** la phalange distale. L'extrémité du doigt et les tissus mous environnants contre les blessures. Il sert également à améliorer la **précision des mouvements** délicats des doigts distaux. L'ongle agit alors comme une contre-force lorsque l'extrémité du doigt touche un objet, augmentant ainsi la sensibilité du bout du doigt. Il permet enfin certaines actions de **coupe ou de grattage**.

Maintenant que nous avons fait ces rappels d'anatomie, nous allons passer à la seconde partie de cette thèse. Nous allons voir quelques généralités en cancérologie puis détailler les différentes stratégies thérapeutiques disponibles, avant une partie consacrée aux effets indésirables touchant la peau et ses annexes.

III. GENERALITES EN CANCEROLOGIE ET LES DIFFERENTES STRATEGIE THERAPEUTIQUE DISPONIBLES

A. Définition et mécanismes d'apparition du cancer **1. Définition**

Le terme de « cancer » (22) s'applique à un grand groupe de maladies se caractérisant par la **prolifération et la migration incontrôlée** de certaines cellules de l'organisme **qui vont échapper aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication**, suite à une mutation génétique.

Chaque individu est constitué d'environ **50 000 milliards de cellules** organisées en tissus qui vont eux-mêmes former des organes. Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier par division cellulaire et d'autres vont mourir par apoptose.

Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes qui agissent ensemble pour donner l'ordre aux cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation.

Des facteurs de risque peuvent être à l'origine d'altération de l'ADN qui peuvent conduire à l'apparition de mutations.

Tableau 2. Les facteurs de risque du cancer

Facteurs externes	Facteurs internes
Mode de vie (alimentation, alcool, tabac)	Prédisposition génétique
Facteurs environnementaux (radiation)	Hormones
Facteurs professionnels (substances chimiques)	Dérèglement du système immunitaire
Les agents infectieux (hépatite, papillomavirus humains, <i>Helicobacter pylori</i> ...)	

Les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies. Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par **apoptose**.

Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir incontrôlable et se multiplier de façon anarchique, conduisant à la formation d'une **tumeur**.

2. Notion de tumeur

Une **tumeur** (23) est une masse de tissu résultant d'une prolifération anormale de cellules. Normalement, les cellules se multiplient de manière contrôlée pour remplacer celles qui sont mortes ou endommagées. Dans le cas d'une tumeur, ce mécanisme de régulation est perturbé, ce qui entraîne une multiplication incontrôlée des cellules. Les tumeurs peuvent apparaître dans n'importe quel tissu ou organe du corps. On distingue deux grandes catégories de tumeurs :

- **Les tumeurs bénignes** : elles sont non cancéreuses. Elles se développent localement sans envahir les tissus environnants ou se propager à d'autres parties du corps (métastases). Elles ont généralement une croissance lente. Bien qu'elles ne soient pas considérées comme graves, elles peuvent parfois causer des problèmes en comprimant les organes ou structures voisines (fibromes, adénomes, lipomes...)
- **Les tumeurs malignes** : ce sont des tumeurs cancéreuses. Elles se développent rapidement, envahissent les tissus environnants et peuvent se propager à d'autres parties du corps et donner des **métastases**. Elles sont plus agressives et peuvent mettre en danger la vie du patient si elles ne sont pas traitées à temps (carcinomes, sarcomes, mélanomes...)

Il a été établi plusieurs classifications des tumeurs qui permettent d'adapter la stratégie de traitement et d'établir un pronostic au moment du diagnostic. La plus courante est la classification **TNM**, elle est internationale et permet de rendre compte du stade d'un cancer :

- La lettre **T**, **pour tumeur**, indique la taille de la tumeur, elle est évaluée de T0 à T4

- La lettre **N**, **initiale de node**, qui signifie ganglion en anglais, indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis : ils sont évalués de N0 à N3
- La lettre **M**, **initiale de métastase**, signale l'absence ou la présence de métastases à distance : elles sont notées respectivement M0 et M1.

3. Notion de cancérogenèse

Elle correspond au mécanisme qui va transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. On parle d'un déroulement en 3 étapes.

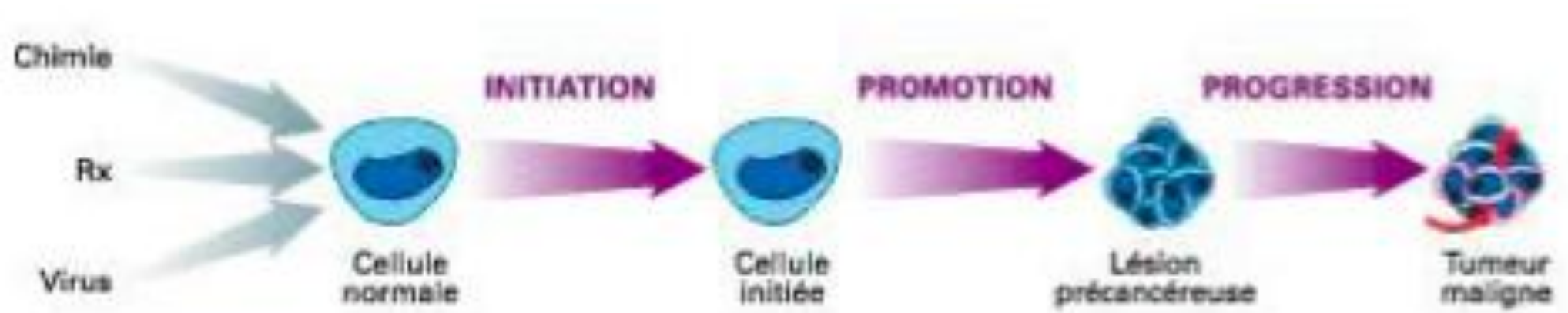


Figure 9. Étapes de la cancérogénèse (24)

a) L'initiation

Une accumulation d'événements génétiques va altérer le fonctionnement de certains gènes qui en temps normal ont pour rôle de contrôler la prolifération et la division cellulaires. Les gènes impliqués dans le processus de cancérisation sont de 3 types :

- Les **oncogènes**, qui par activation stimulent la division cellulaire (HER2, RAS...)
- Les **anti-oncogènes**, qui inhibent l'apoptose (p53...)
- Les gènes de maintien de l'intégrité cellulaire (MSH2, MLH1)

Au cours de cette phase la cellule acquiert des caractéristiques anormales mais elle n'a pas d'autonomie de croissance.

b) La promotion

Dans un second temps, à la suite du maintien des modifications génétiques au sein de la cellule et de la sécrétion de promoteurs tumoraux comme les cytokines et les facteurs de croissance (EGF, VGF...) la cellule se transforme et va acquérir de nouvelles fonctionnalités :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- Capacité d'invasion et de dissémination cellulaires
- Capacité d'induire l'angiogenèse
- Potentiel illimité de réplication
- Résistance à l'apoptose
- Échappement au système immunitaire
- Dérégulation métabolique énergétique

c) Progression

C'est la phase de prolifération des cellules différenciées précédemment. Au cours de cette étape, il va y avoir formation et mise en place d'un nouveau réseau de vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur pour permettre de l'irriguer et de l'alimenter. C'est ce qu'on appelle **l'angiogenèse**.

De plus, au fur et à mesure du temps, ces cellules finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis *via* les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, elles peuvent alors coloniser d'autres organes et y fonder des cancers secondaires, appelés **métastases**.

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.

B. Les différentes stratégies thérapeutiques

Aujourd'hui, plus d'un cancer sur deux peut être guéri. Les objectifs généraux du traitement sont d'**améliorer la survie ou de limiter la progression tumorale en maintenant la qualité de vie**. Le choix d'un traitement ou d'une combinaison de traitements dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont :

- Le type de cancer
- Le degré d'extension du cancer
- La présence d'éventuelles autres maladies
- L'âge de la personne
- L'état général de la personne

Ce choix est adopté le plus souvent **en RCP** (réunion de concertation pluridisciplinaire) qui fait intervenir de nombreux professionnels de santé tel que des chirurgiens, radiothérapeutes ou encore des oncologues.

Il y a deux grands types de traitements envisageables (25) :

- Les **traitements locorégionaux**, qui ciblent uniquement les cellules cancéreuses d'un organe atteint. On peut citer la chirurgie, la radiothérapie et la radiofréquence.
- Les **traitements systémiques** : qui passent par la circulation sanguine et qui agissent donc sur l'ensemble des cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. Il y a la chimiothérapie ou médicaments cytotoxiques, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie.

1. Traitements locorégionaux

a) *La chirurgie (26)*

Elle reste de nos jours le traitement de référence du cancer. En fonction du stade de la prise en charge, la chirurgie peut être utilisée en vue d'objectifs différents.

i. La chirurgie diagnostique

Elle nécessite de faire une **biopsie**, c'est-à-dire de prélever des fragments de tissus pour les analyser ensuite au microscope. Ce prélèvement est réalisé sous anesthésie locale ou générale afin de faire une analyse anatomopathologique qui pourra indiquer la présence ou non de cellules cancéreuses et le cas échéant le type de tumeur.

Cette biopsie peut aussi être employée pour évaluer l'extension tumorale par l'appréciation visuelle de l'étendue de la maladie dans les tissus lors de l'intervention chirurgicale, c'est ce que l'on appelle la **statidification chirurgicale**. Cette évaluation peut être pratiquée avant l'ablation de la tumeur. Aujourd'hui, cette approche est le plus souvent remplacée par les examens d'imagerie médicale type scanner et IRM, de plus en plus performants et moins invasifs.

ii. Chirurgie prophylactique

C'est une chirurgie envisagée à **titre préventif** qui consiste à intervenir sur un organe avant qu'un cancer ne s'y développe. Elle est utilisée chez des patients atteints de certaines maladies qui risquent de favoriser le développement de cancers, ou chez des personnes porteuses de mutations génétiques prédisposant à un développement de cancer. Une ablation préventive de l'organe est réalisée.

iii. Chirurgie curative

La totalité de la tumeur est retirée, avec une marge de sécurité du tissu sain environnant variable en fonction de l'emplacement de la tumeur et du type de cancer, et parfois des ganglions lymphatiques régionaux. La marge de sécurité est la partie supposée saine qui entoure la tumeur et qui sera ensuite analysée pour vérifier l'absence ou la présence de cellules cancéreuses et donc ainsi limiter le risque de récurrence.

La chirurgie pourra être **radicale**, c'est-à-dire que la totalité de l'organe atteint est retirée, ou **conservatrice** si le chirurgien conserve l'organe sur lequel le cancer s'est développé.

Le chirurgien procède très souvent à un **curage ganglionnaire** qui consiste à retirer des ganglions lymphatiques qui sont les relais situés sur la circulation lymphatique qui draine l'organe touché par la tumeur. Ces ganglions sont ensuite soumis à analyse afin de vérifier la présence ou non de cellules cancéreuses.

Selon le résultat des examens qui précèdent l'intervention, le curage ganglionnaire peut avoir une visée thérapeutique ou prophylactique :

- Le **curage ganglionnaire à visée thérapeutique** est réalisé lorsque l'on suspecte ou confirme la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques. En général, les ganglions n'ont pas leur aspect normal, ils sont souvent hypertrophiés (volume et/ou taille augmentés). Il est aussi appelé curage ganglionnaire de « **nécessité** ».
- Le **curage ganglionnaire à visée prophylactique**, est aussi appelé curage préventif ou curage dit « **de principe** ». Il est réalisé chez des patients présentant un risque accru de développer des métastases, même si aucune métastase n'est actuellement détectable lors des examens d'imagerie médicale.

Nb : la technique du « **ganglion sentinelle** » est utilisée pour limiter les curages inutiles : cette technique est moins lourde et elle consiste, au moment de l'ablation de la tumeur, à enlever le(s) premier(s) ganglion sur le chemin du drainage lymphatique depuis une tumeur. En pratique, le chirurgien enlève de 1 à 3 ganglions repérés en injectant un produit coloré et/ou un produit radioactif dans la zone à opérer. Si ces ganglions sont exempts de cellules cancéreuses, il est probable que les autres ganglions lymphatiques de la même zone le soient également, ce qui peut éviter une chirurgie plus invasive et réduire les effets secondaires. En revanche, si les ganglions sont atteints, le chirurgien procède à l'ablation d'autres.

La technique du ganglion sentinelle permet notamment de diminuer drastiquement le risque de **lymphœdème**.

Cette méthode est aujourd'hui proposée aux femmes atteintes d'un cancer du sein de petite taille ou encore pour les mélanomes et est en cours d'évaluation pour d'autres types de cancers.

iv. La chirurgie réparatrice et reconstructrice

Comme toute opération, la chirurgie peut être suivie par des **effets secondaires**, qui dépendent de chaque personne et qui peuvent durer plus ou moins longtemps. Ces effets indésirables sont des douleurs post-opératoires, des **hématomes et des cicatrices**.

Dans la prise en charge du cancer, la chirurgie peut également être **esthétique en post-opératoire** afin de reconstruire ou de réparer une zone du corps lésée par les traitements du cancer.

La chirurgie reconstructrice et réparatrice a plusieurs objectifs :

- Rétablir la fonction d'un organe ou une fonction physiologique,
- Rétablir l'aspect physique (reconstruction mammaire, reconstruction du visage après une chirurgie de la face...),
- Atténuer les effets secondaires d'autres traitements (après une radiothérapie par exemple).

v. La chirurgie palliative

On diminue soit le nombre de métastases ou la taille d'une tumeur, soit on soulage le patient de certaines douleurs liées à la compression d'un organe, soit encore on réalise une dérivation au niveau des voies respiratoires ou digestives afin de faciliter la respiration ou l'alimentation.

vi. La chirurgie de réduction tumorale (ou cytoréduction)

Elle consiste à réduire le volume de la tumeur afin d'optimiser la radiothérapie et/ou la chimiothérapie.

vii. La chirurgie des métastases

Elle consiste à procéder à l'ablation d'une ou de plusieurs métastases (mais en nombre limité).

b) La radiothérapie

Le principe (30) est d'utiliser l'action des **rayonnements ionisants** qui vont **endommager l'ADN des cellules cancéreuses**. Les **cellules** qui sont les plus **sensibles à la radiothérapie**

sont celles qui sont **en cours de multiplication** (cellules dans le cycle cellulaire). Le but est d'éradiquer les cellules cancéreuses en épargnant au maximum les organes ou les tissus sains avoisinants.

Les cellules cancéreuses sont particulièrement vulnérables aux effets de la radiation.

Lorsque les rayonnements altèrent l'ADN des cellules cancéreuses, elles sont condamnées à mourir. 2 explications à cela :

- Ces cellules ont des capacités de réparation altérées (elles se réparent moins bien quand elles sont endommagées)
- Comme elles ont une division trop importante, elles n'ont pas le temps de réparer l'ADN endommagé avant leur prochaine division.

Même si **les cellules saines autour de la tumeur** peuvent être touchées par les rayonnements ionisants, elles sont moins vulnérables car la majorité d'entre elles ne sont pas en cours de division cellulaire. Elles ont alors le temps de réparer l'ADN endommagé par les rayonnements avant leur prochaine division.

La radiothérapie est utilisée à visée **curative** (avec pour objectif la guérison), ou à visée **palliative** (pour augmenter la durée de vie, diminuer la douleur, pour éviter des risques de complications neurologiques, etc.).

La radiothérapie peut être le seul traitement mis en place pour traiter un cancer, mais elle est généralement couplée à une ou plusieurs autres thérapies.

Elle existe sous deux formes en fonction de la localisation de la source radioactive : la **radiothérapie externe** (à l'extérieur du corps à une certaine distance du patient) et la **curiethérapie ou la radiothérapie vectorisée** (à l'intérieur du corps).

Le patient peut soit subir une seule forme de radiothérapie soit une combinaison de plusieurs formes.

i. La radiothérapie externe

C'est **la technique la plus utilisée**, elle est programmée dans les deux tiers des schémas thérapeutiques, seule ou en association.

Les rayons, émis en faisceau par une machine à proximité du patient que l'on appelle un **accélérateur de particules**, sont dirigés avec précision sur la zone du corps à traiter. Le patient doit rester immobile. En général, il ne ressent rien de particulier pendant l'émission des rayonnements qui durent quelques minutes.

- 1 Un accélérateur linéaire de particules accélère des électrons qui vont bombarder une cible en tungstène.
- 2 Arrivés sur la cible, les électrons sont freinés. Cela génère une énergie sous forme de photons invisibles à l'œil (rayons X). Un logiciel choisit les meilleurs angles d'incidence pour bombarder la tumeur de ces rayons en épargnant autant que possible les tissus sains environnants.
- 3 Les rayons sont « collimatés ». Un collimateur, constitué de lamelles multiples indépendantes les unes des autres, donne au faisceau de rayons la forme souhaitée pour suivre au mieux les contours de la tumeur.
- 4 Les rayons déposent de l'énergie sur les molécules biologiques dans les cellules : lipides, protéines, ADN...

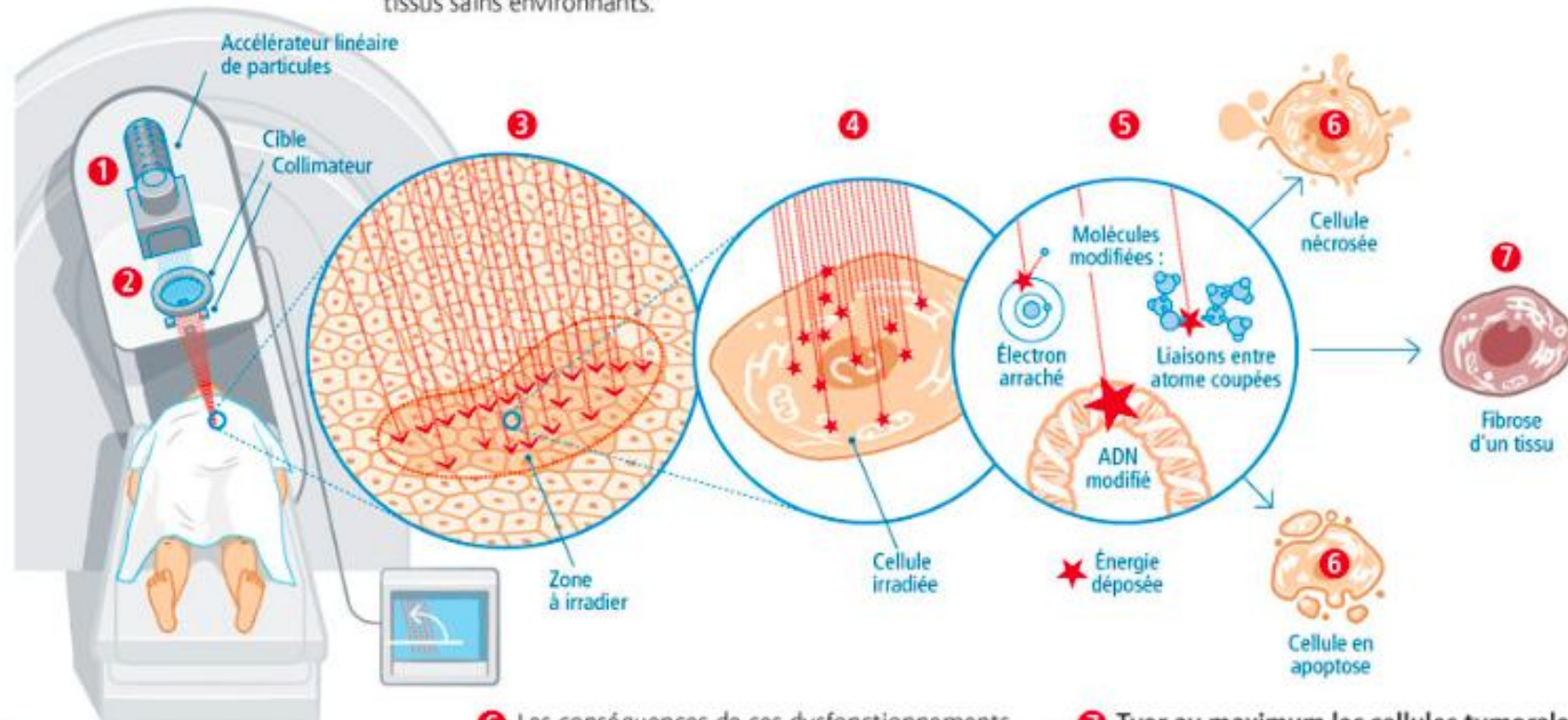


Figure 10. Principe de la radiothérapie externe (27)

Avant la première séance, l'oncologue radiothérapeute doit effectuer :

- **Un repérage** : il va d'abord déterminer avec précision la zone à traiter et repérer les organes à protéger en effectuant une tomodensitométrie (TDM). Il définit ensuite la position la mieux adaptée à la future séance de radiothérapie et, généralement, réalise un marquage sur la peau.
- **Une dosimétrie** : cela consiste à déterminer la dose de rayons et la façon dont cette dose sera distribuée au niveau de la zone à traiter en épargnant les tissus voisins. Cette dose, exprimée en gray est généralement de 2 Gy.

Le traitement dure en moyenne **4 à 6 semaines à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine.**

ii. La radiothérapie interne

La curiethérapie : Cette technique, mise en point à l'institut Curie, consiste à implanter ou administrer une source radioactive afin de délivrer une dose importante de rayonnements ionisants à un organe cible. La dose est donc plus forte au niveau de la zone à traiter et diminuée au niveau des tissus sains. Lorsque les doses d'irradiation sont assez faibles, l'irradiation se fait en continu pendant plusieurs jours et le patient doit rester hospitalisé en chambre isolée avec des murs de plomb qui stoppent la radioactivité. Si les doses sont plus fortes, les séances sont courtes et répétées 1 à 2 fois par semaine et le patient peut sortir entre deux séances.

Cette thérapeutique est limitée à certains organes (sein, appareil urogénitaux, peau, œsophage, anus, bronches, langue) et peut permettre la conservation de l'organe atteint.

Les sources radioactives sont placées soit dans un applicateur, que l'on introduit dans une cavité (vagin, col de l'utérus), soit dans des aiguilles ou tubes plastiques implantés à l'intérieur de la tumeur (prostate, peau, langue).

L'irathérapie : C'est une méthode de traitement du cancer qui consiste à administrer des **isotopes radioactifs** directement à l'intérieur du corps du patient, ciblant ainsi les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains environnants. Les isotopes radioactifs vont émettre des radiations alpha ou bêta.

C'est le cas par exemple, pour la glande thyroïde qui absorbe naturellement l'iode. Les mois suivant une thyroïdectomie totale (ablation complète de la thyroïde), à l'aide **de l'iode radioactif (Iode 131)**, on va pouvoir cibler spécifiquement les cellules de la thyroïde, y compris les cellules cancéreuses. L'iode radioactif (28) émet des **radiations bêta** qui détruisent les cellules thyroïdiennes, ce qui permet de traiter les cancers thyroïdiens. L'iode radioactif est généralement administré par voie orale sous forme de solution liquide ou en capsules.

Après administration, il est important de respecter certaines mesures de sécurité pour limiter l'exposition aux radiations des autres personnes, en particulier pendant les premières heures ou jours suivant le traitement (lavage des mains, non partage des couverts, éviter les jeunes enfants et les femmes enceintes...)

iii. Effets indésirables de la radiothérapie (29)

Ils dépendent de plusieurs facteurs, notamment **l'étendue** de la région à traiter et sa **localisation**, la **dose totale** qui sera délivrée, la **technique utilisée** (radiothérapies externe ou curiethérapie) et la sensibilité individuelle.

Grâce aux progrès dus à l'amélioration des techniques utilisées, les volumes d'irradiation sont plus précis et les organes reçoivent moins d'irradiation qu'auparavant et donc la radiothérapie présente moins de toxicité.

Lors de la radiothérapie externe, lorsque le faisceau d'irradiation traverse le corps pour atteindre sa cible, les **cellules saines qui se renouvellent fréquemment et qui sont sur son trajet** sont particulièrement touchées.

Parmi ces cellules à renouvellement fréquent, on peut citer les cellules de la **peau**, les cellules qui tapissent la **bouche et la vessie**, ou enfin celles de la **muqueuse intestinale**. Ceci peut expliquer certains effets indésirables.

Il y a des effets indésirables spécifiques de la zone irradiée. Par exemple, des **mucites orales** lors d'une radiothérapie du cancer des voies aérodigestives supérieures ou encore **l'inflammation du rectum, de la vessie et des diarrhées** lors d'une radiothérapie du cancer de la prostate).

Il y a aussi des effets indésirables généraux. Tout d'abord **l'érythème cutané ou radiodermite** qui sera développé en troisième partie de cette thèse. Mais aussi **la fatigue** qui

est très fréquente à la suite des séances de radiothérapie. Il n'existe pas une cause unique expliquant ce phénomène, mais de nombreux facteurs interviennent (stress, perte d'appétit, parfois anémie, etc.). La fatigue n'est **pas toujours soulagée par le repos**. Elle disparaît progressivement, une fois les séances terminées, mais cela peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois pour certains patients. En tant que pharmacien nous pouvons rassurer les patients en leur disant que cela arrive très fréquemment. Il n'y a pas de traitement particulier. Nous pouvons leur conseiller de se reposer régulièrement dans la journée et de prévenir leur entourage qu'ils risquent d'être plus fatigués que d'habitude.

Ces effets indésirables apparaissent quelques jours à quelques semaines après le début du traitement et sont généralement réversibles à l'arrêt de la radiothérapie.

Il existe également des effets indésirables plus tardifs qui peuvent apparaître au niveau de la zone irradiée plusieurs mois, voire plusieurs années après la radiothérapie (ex. : perte de souplesse de la peau, douleur au niveau de la zone irradiée, etc...).

2. Traitements systémiques

Une distinction apparaît dans la thérapeutique anticancéreuse moderne, entre les médicaments « classiques » qui sont tous des cytotoxiques, c'est à dire qu'ils détruisent les cellules par action sur le noyau cellulaire, et une nouvelle classe de médicaments qui sont cytostatiques et qui vont freiner la croissance cellulaire en bloquant des facteurs de croissance ou des oncogènes. Il existe donc des thérapeutiques ciblées en opposition aux thérapeutiques « conventionnelles ». D'autres thérapeutiques seront évoquées, notamment l'hormonothérapie, qui consiste à bloquer l'action stimulante des hormones sur la cellule cancéreuse, et l'immunothérapie, qui permet de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme. Les différentes classes de médicaments sont présentées ci-dessous. Seulement les molécules les plus importantes de chaque famille seront présentées (30).

a) Chimiothérapie cytotoxique ou chimiothérapie dite conventionnelle

Elle représente le **premier traitement médicamenteux** (31) utilisé dans le traitement des cancers.

Elle est souvent utilisée en complément de la chirurgie (avant ou après) pour améliorer les chances de guérison, mais peut également être utilisée seule.

La plupart des chimiothérapies s'administrent aujourd'hui en ambulatoire : le patient rentre ainsi chez lui le soir même. On parle aussi d'hôpital de jour.

La chimiothérapie agissant par voie générale, on parle ainsi de **traitement systémique**. Elle est administrée le plus souvent en injection selon deux boîtiers placés sous la peau du thorax (**chambre implantable**) et relié à une veine par un petit tuyau (cathéter), soit directement dans une veine grâce à une perfusion.

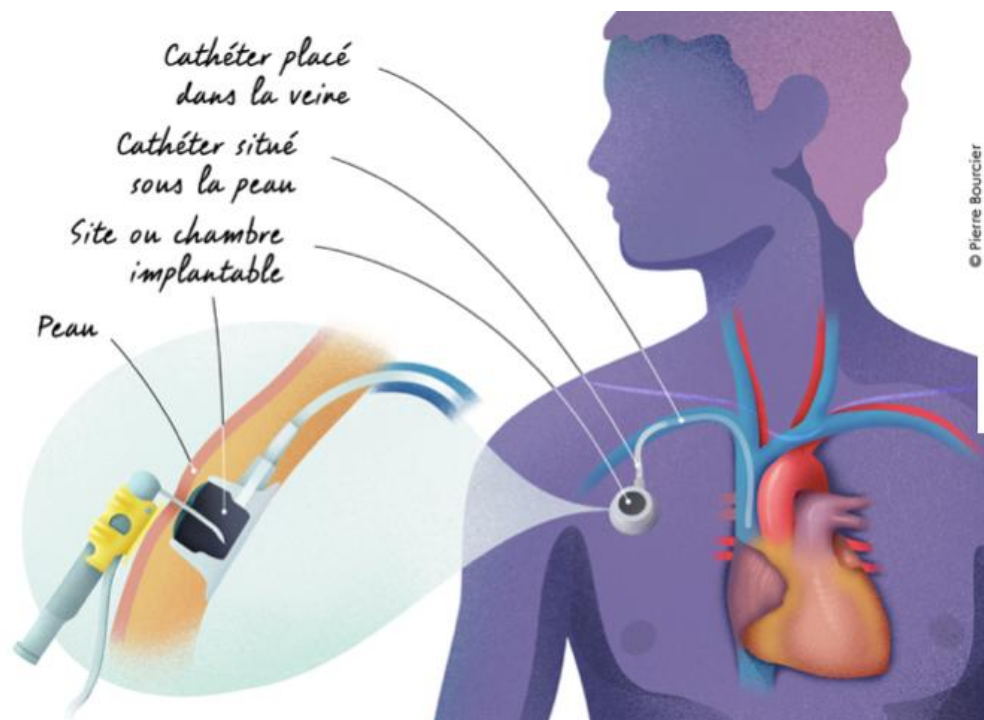


Figure 11. Chambre implantable

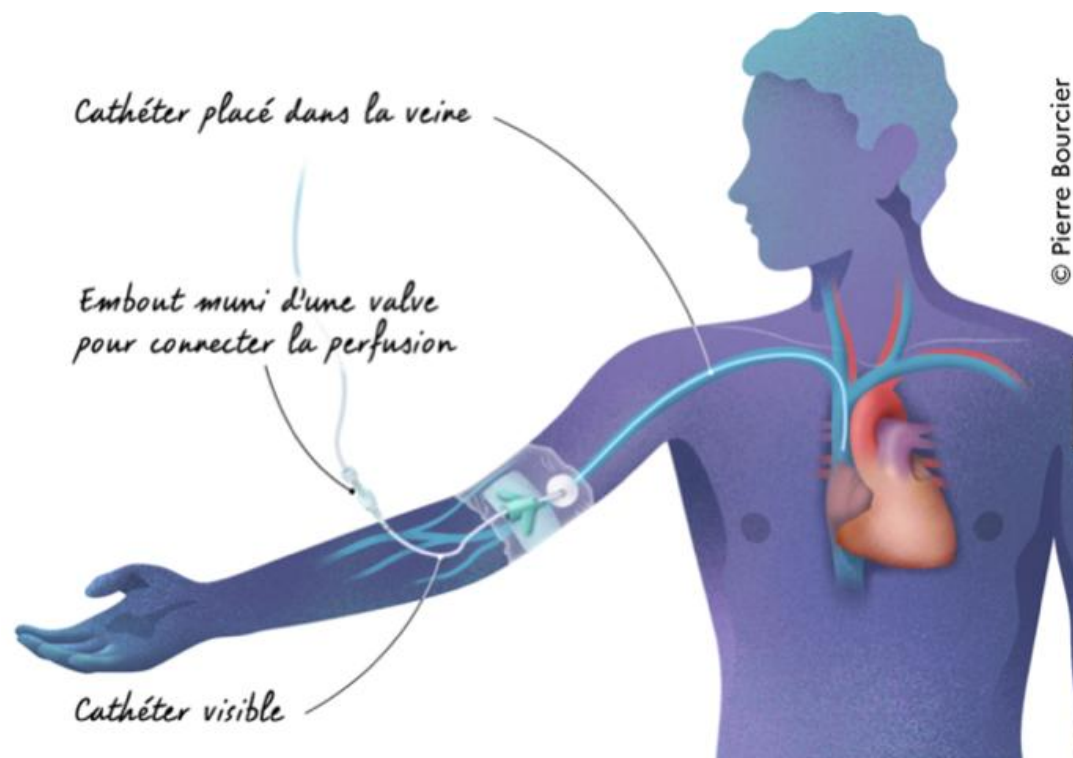


Figure 12. Cathéter central inséré dans le bras

Elle peut également être administrée par voie orale sous forme de comprimés ou de gélules.

La chimiothérapie cytotoxique est administrée **le plus souvent par cures (ou cycles)** d'un à plusieurs jours **répétés tous les 7, 15, 21 ou 28 jours, pour laisser le temps à l'organisme de récupérer**. La posologie est calculée en fonction de la surface corporelle, et s'exprime en général en mg/m^2 .

Par rapport aux autres anticancéreux (notamment les thérapies ciblées), le principal inconvénient des cytotoxiques est leur manque de sélectivité puisqu'ils ne ciblent pas seulement les cellules tumorales mais touchent toutes les cellules en cours de prolifération.

La toxicité est corrélée à la rapidité du renouvellement cellulaire. La moelle osseuse, l'épithélium digestif, le **follicule pileux**, les ovaires et les testicules sont les organes les plus touchés.

On distingue 2 sortes de toxicités :

- **La toxicité aiguë :**

A court terme nous avons les **nausées et vomissements**, parfois sévères. Ils peuvent apparaître quelques heures après le début du traitement.

A moyen terme, on retrouve des perturbations du bilan hépatique et rénal.

De plus, il existe également des **effets indésirables liés au mécanisme d'action des cytotoxiques**.

Les cellules les plus affectées sont (32) :

- Les cellules sanguines avec des **thrombopénies**, des **anémies**, et des **neutropénies**
- Les cellules des muqueuses digestives (buccale et intestinale) **avec des mucites et des diarrhées**
- Les **cellules de la peau et des phanères (alopécie, altération au niveau des ongles, de la peau)**. Ces effets indésirables seront détaillés en partie trois de cette thèse.
- Les gonades (**azoospermie** ou **ménopause précoce**)

Tous ces effets indésirables ne sont pas systématiques. Ils sont réversibles et leur intensité varie en fonction du médicament, de l'individu mais également d'une cure à l'autre. Ils

n'apparaissent pas tous en même temps. Leur intensité peut parfois obliger à diminuer les doses, espacer les cures ou interrompre la prise de médicaments.

- **La toxicité chronique**

Elle peut se manifester plusieurs années après la fin d'un traitement. Il s'agit par exemple de **toxicité hématologique, cardiaque** mais également **pulmonaire** (ex. : pneumopathie interstitielle). Des **effets sur la fertilité** sont également observés.

Certaines toxicités sont plus spécifiques, propres à chaque classe ou molécule. Par exemple, les anthracyclines ont une toxicité cardiaque, le cisplatine et le méthotrexate, une toxicité rénale.

Tableau 3. Toxicités spécifiques à certaines molécules anticancéreuses :

	Toxicité hématologiques	Nausées Vomissements	Neuropathie périphérique	Alopécie	Syndrome main pied	Diarrhées	Toxicité rénale	Toxicité cardiaque	Nécrose cutanée
Cisplatine	+/-	++	+	-	-	-	+	-	-
Carboplatine	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Oxaliplatine	+	+	++	-	-	+	-	-	-
Cyclophosphamide/ Ifosfamide	+	+	+/-	++	-	-	+/-	-	-
Irinotécan	+	+	-	++	-	++	-	-	-
Anthracyclines	+	++	-	++	+	+/-	-	+	++
Etoposide	++	+	-	++	-	-	-	-	-
Paclitaxel	+/_	-	++	+	-	+	-	-	-
Docétaxel	+	+	++	++	+	+	-	-	-
Vinorelbine/vincristine	+/-	-	+	-	-	-	-	-	++
5FU	+/-	+	-	-	+	+	-	+	-
Capéciabine	+/-	+	-	-	+	+	-	-	<i>Orale</i>
Gemcitabine	+	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-
Methotrexate	+	+	-	-	-	+/-	+/-	-	-

La chimiothérapie comprend plusieurs classes de médicaments qui vont agir à différents niveaux sur le cycle cellulaire.

Nous avons les cytotoxiques qui ciblent l'ADN et d'autres qui agissent sur le fuseau.

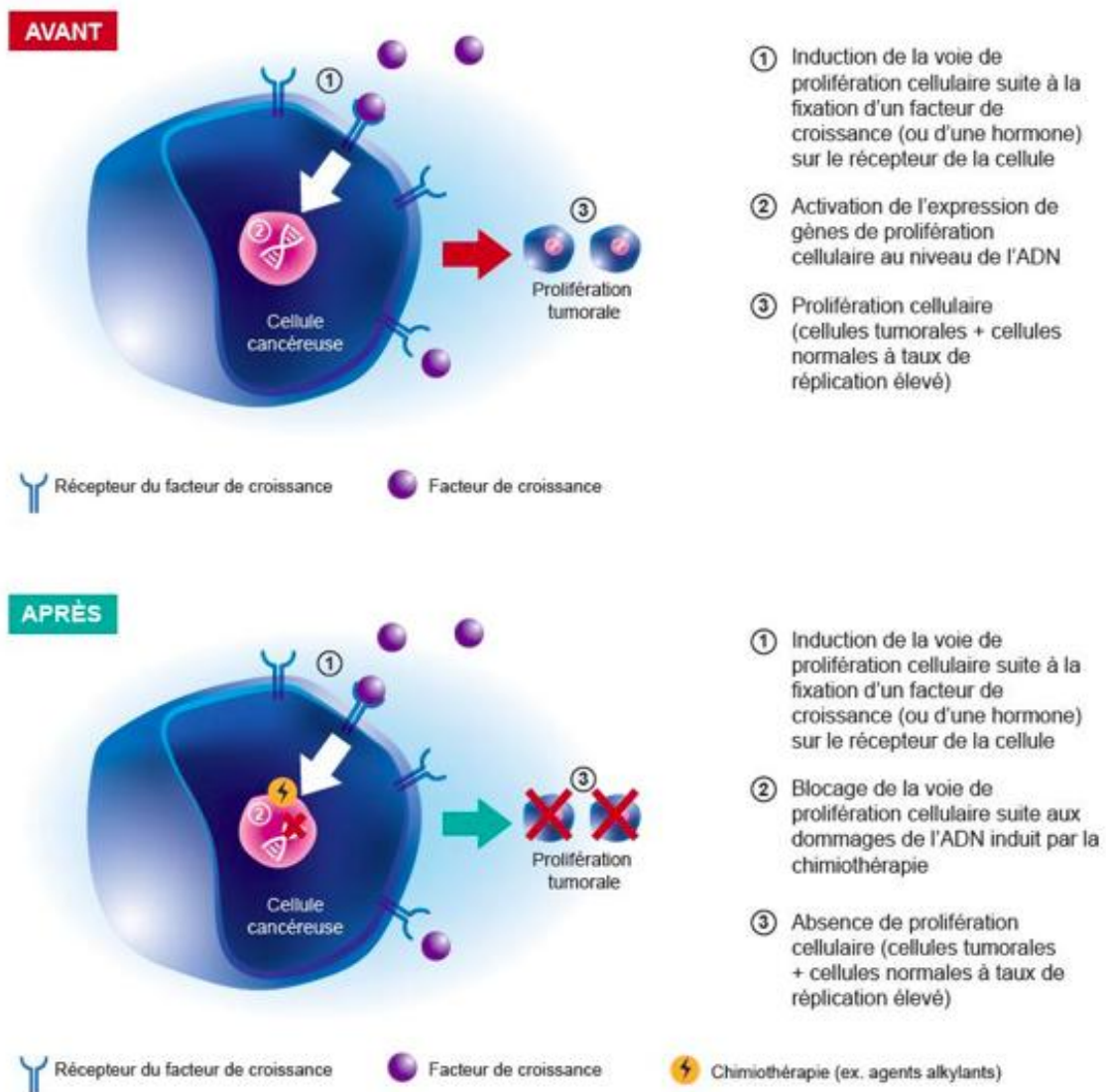


Figure 13. Mode d'action des chimiothérapies conventionnelles (33)

i. Classes pharmacologiques et principales molécules cytotoxiques agissant sur l'ADN

Nous pouvons citer les **antimétabolites**, les **agents alkylants**, les **inhibiteurs de topoisomérase** ou encore les **agents scindants**.

Les antimétabolites :

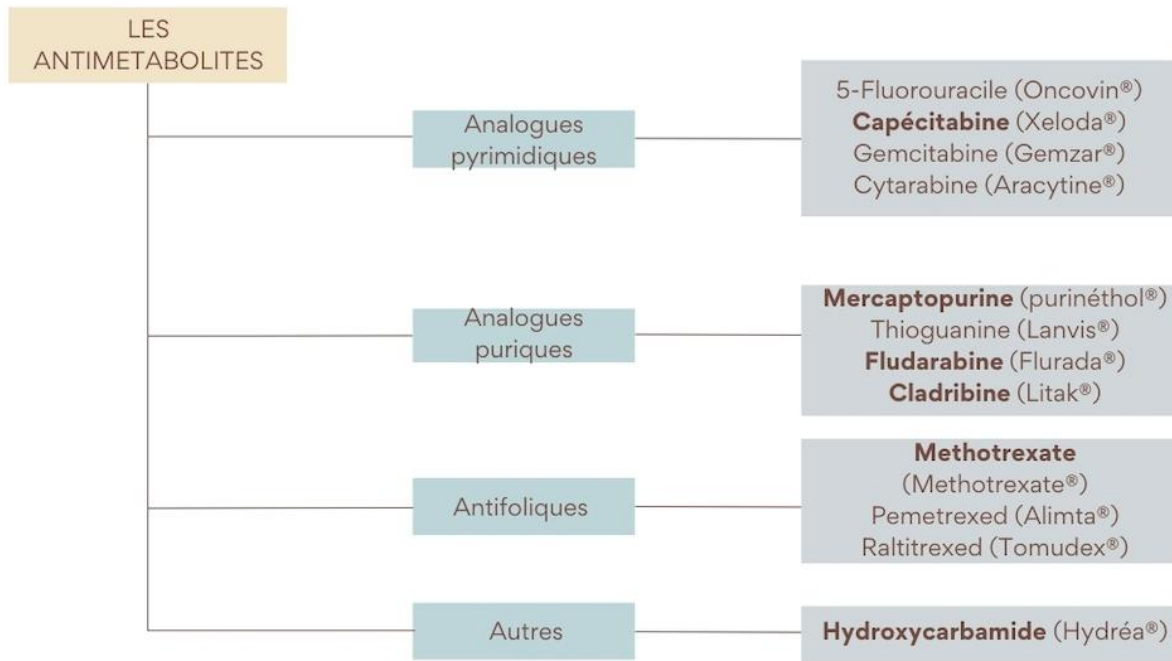


Figure 14. DCI et nom de spécialité des antimétabolites.

Nb : En gras ceux disponibles à l'officine.

Ils sont une des classes les plus importantes des chimiothérapies cytotoxiques.

Trois classes sont distinguées :

- **Les antifoliques** : inhibent la dihydrofolate reductase (enzyme nécessaire à la synthèse des bases azotées de l'ADN) et inhibent la synthèse de l'acide folique qui est un élément indispensable à la biosynthèse des acides nucléiques de l'ADN et l'ARN.
- **Les analogues pyrimidiques et les analogues puriques** : analogues structuraux des composants de l'ADN ils s'incorporent dans l'ADN en formation. Ils rentrent en compétition avec les bases naturelles et sont incorporés à la molécule d'ADN ce qui entraînera la mort de la cellule.
- L'hydroxycarbamide est parfois retrouvé dans cette classification. Cette molécule inhibe la synthèse d'ADN mais son mécanisme n'est pas totalement connu.

Les agents alkylants :

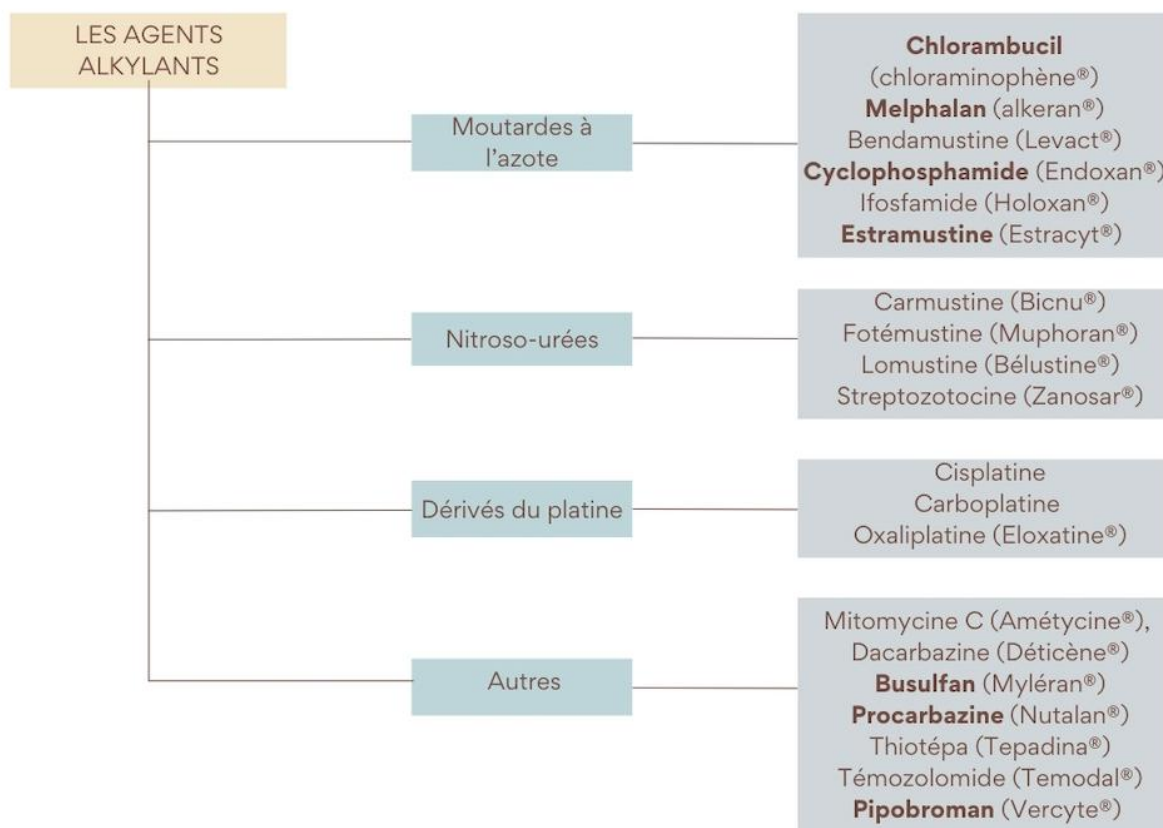


Figure 15. DCI et nom de spécialité des agents alkylants.

Nb : En gras ceux disponibles à l'officine.

Ils agissent en formant des **ponts chimiques** entre deux sites d'un même brin d'ADN ou deux brins d'ADN voisins. Les liaisons formées sont covalentes (donc solides) ce qui empêche les deux brins d'ADN de se dérouler et de se séparer entraînant ainsi une incapacité pour la cellule à répliquer son ADN et donc à se multiplier. Ces molécules permettent l'attachement d'un radical carboné sur un site accepteur de l'ADN. Ils sont dits « cyclo dépendants » c'est-à-dire qu'ils n'atteignent que des **cellules en division**. Ils sont utilisés dans les cancers solides ou les hémopathies malignes.

Nb : Les dérivés du platine sont les molécules cytotoxiques les plus utilisées mais ils sont réservés au milieu hospitalier.

Les inhibiteurs de topo-isomérase I et II :

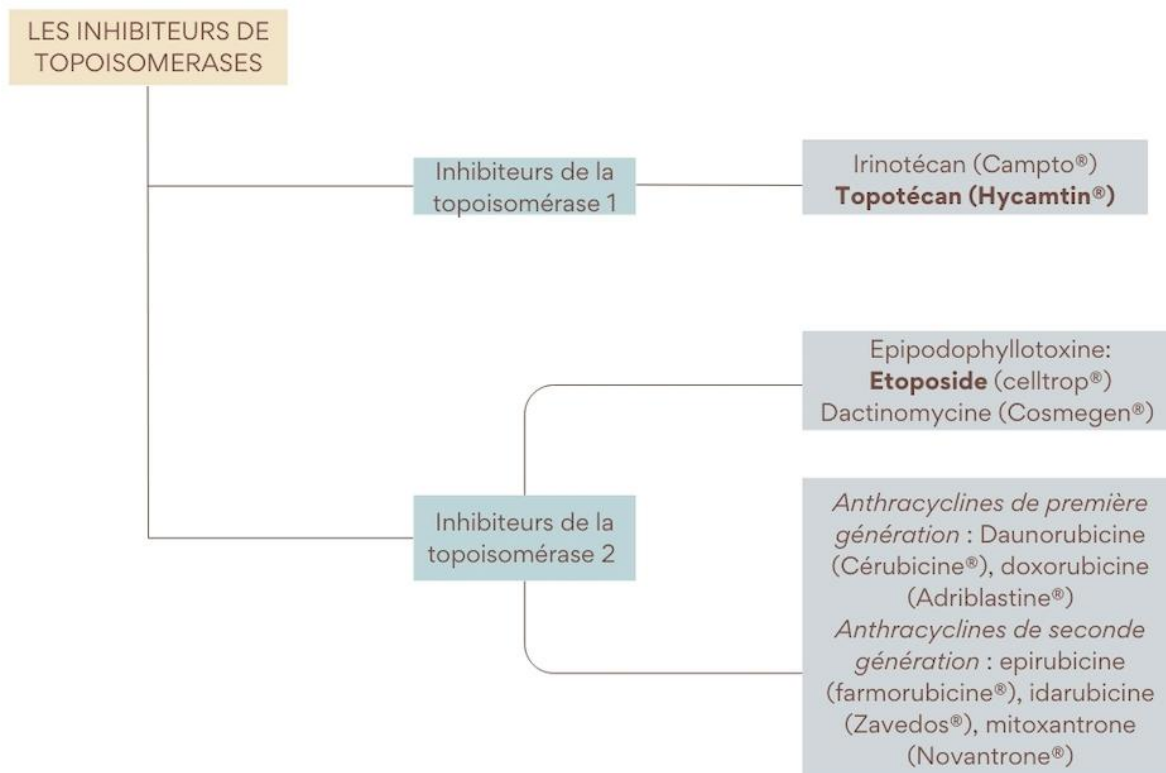


Figure 16. DCI et nom de spécialité des inhibiteurs de topoisomérases I et II.

Nb : en gras les médicaments disponibles en officine.

La topoisomérase I agit sur l'ADN simple brin alors que la topoisomérase II agit sur l'ADN double brin. Si, elles n'interviennent plus, le bon déroulement de la réplication n'est plus assuré et la cellule meurt. Ces inhibiteurs de topoisomérases ont une structure plane qui va leur permettre de s'intercaler entre les deux brins de l'ADN. Un complexe ternaire va alors être formé entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase, ce qui va inhiber l'activité ligase de l'enzyme, entraîner des cassures de l'ADN et une inhibition de la réplication.

Les inhibiteurs de la topoisomérase I **empêchent que les deux extrémités de l'ADN se ressoldent après sa réplication en bloquant l'enzyme à la fourche de réplication.**

Concernant les inhibiteurs de topo-isomérases II on distingue :

- Les médicaments intercalants, que l'on appelle **les anthracyclines**. Elles agissent en s'intercalant entre les deux brins de l'ADN, ce qui bloque l'action de la topo-isomérase II, enzyme essentielle pour créer ou retirer les « super-tours » de la molécule d'ADN.

- Les **épipodophyllotoxines** qui sont des inhibiteurs de la topo-isomérase II proprement dits. Ils empêchent la désérialisation de l'ADN ce qui va entraîner un blocage de la réplication et de la transcription de l'ADN.

Les agents scindants :



Figure 17. DCI et nom de spécialité des agents scindants

La bléomycine, en présence d'oxygène, de fer et d'un agent réducteur, provoque la formation de radicaux libres qui induisent de multiples cassures de l'ADN ce qui induit l'inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN.

ii. Molécules agissant sur le fuseau : les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau agissent directement sur la mitose, on les appelle les **antimitotiques**. Ils empêchent la formation du fuseau mitotique et donc la division cellulaire. On retrouve deux classes : les **taxanes** et les **vinca-alcaloïdes**.

Les taxanes :



Figure 18. DCI et nom de spécialité des taxanes

Les **taxanes** sont des alcaloïdes de produits à partir d'if européen (*Taxus baccata*). Ils agissent en inhibant la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Le fuseau mitotique se retrouve bloqué lors transition de la métaphase à l'anaphase, aboutissant au blocage de la mitose et conduisant ainsi à la mort cellulaire.

Les vinca-alcaloïdes :



Figure 19. DCI et nom de spécialité des Vinca-alcaloïdes

Nb : en gras les médicaments disponibles en officine.

Les **vinca-alcaloïdes** proviennent de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Ils agissent en inhibant la polymérisation de la tubuline en microtubules ; le fuseau mitotique ne peut pas se former et il n'y a pas de métaphase.

Nb : on peut citer en plus de ces deux classes, l'éribuline (Halaven®) qui inhibe la phase de croissance des microtubules.

b) L'hormonothérapie

Certains cancers sont dits **hormonodépendants** (cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde, certains cancers neuroendocriniens, surrénaliens, parathyroïdiens et du pancréas endocrine). Cela signifie que la croissance de la tumeur est favorisée par des hormones naturellement produites par l'organisme. Les principales hormones impliquées sont les œstrogènes (cancer du sein et dans certains cancers de l'endomètre), les androgènes (cancer de la prostate) et les hormones thyroïdiennes (cancer de la thyroïde).

Le principe de l'hormonothérapie est **d'inhiber le signal de prolifération cellulaire donné aux cellules cancéreuses par les hormones sexuelles physiologiques (œstrogènes, progestérone, androgènes, corticostéroïdes)**. Ces médicaments peuvent aller bloquer la production et la synthèse d'hormones au niveau central, ou alors bloquer son action en périphérie au niveau du récepteur hormonal. Ils peuvent aussi agir en bloquant les deux en même temps.

Par exemple, les différents médicaments utilisés sont, chez la femme, les anti- aromatases, les anti-estrogènes et les progestatifs. Chez l'homme, ce sont les anti-androgènes.

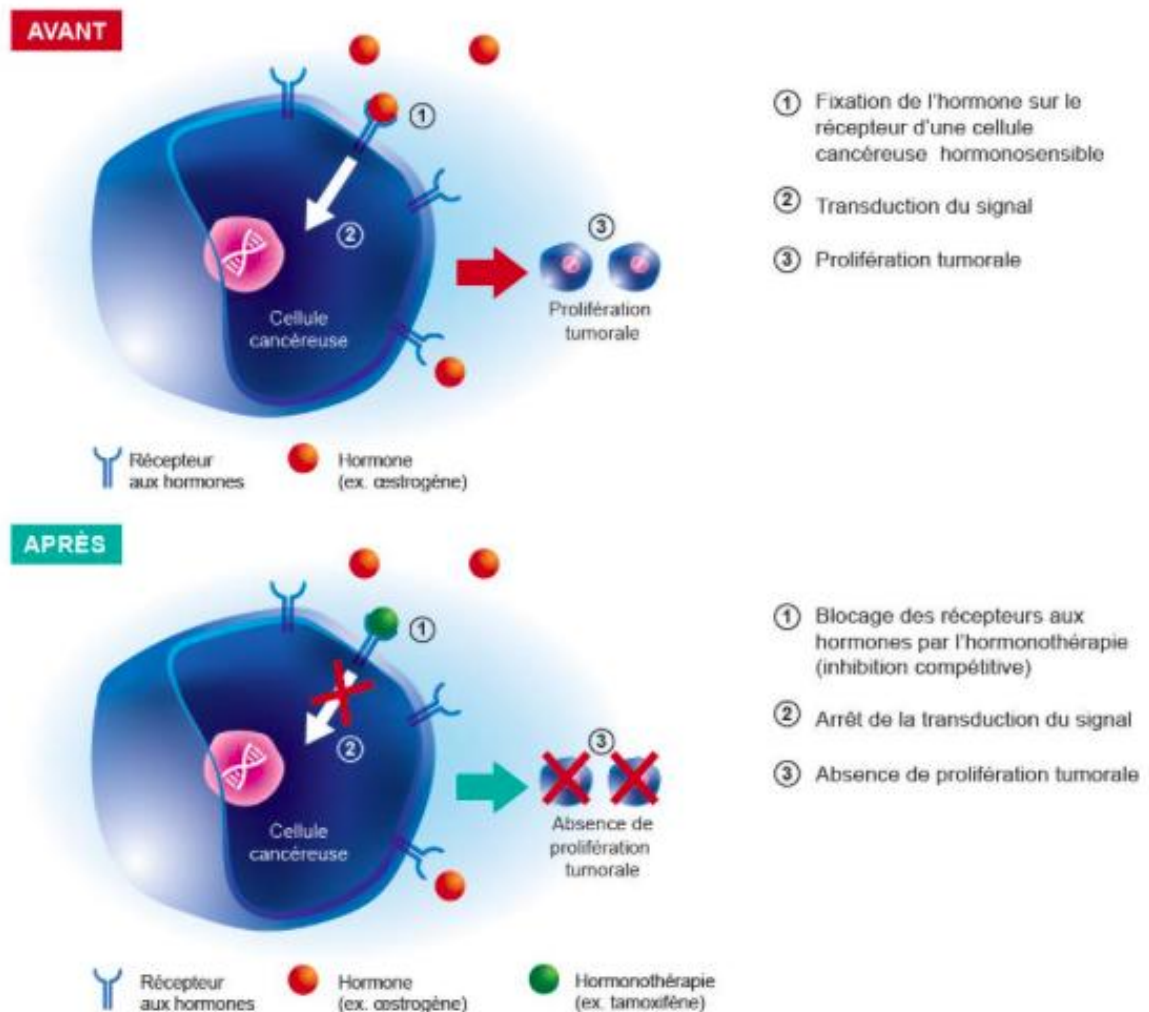


Figure 20. Mode d'action de l'hormonothérapie

Du fait de la privation d'hormones, les effets indésirables principaux sont des bouffées de chaleur, une prise de poids, nausée, une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires ou encore une baisse de la libido, des dysfonctions sexuelles, troubles de l'humeur, des sécheresses intimes...

c) *La thérapie ciblée (34)*

Comme vu précédemment, le manque de sélectivité et l'apparition de nombreux effets secondaires limitent l'utilisation de la chimiothérapie. Les recherches sur le génome humain ces vingt dernières années ont permis d'approfondir les connaissances sur les processus tumoraux.

En effet, on a pu identifier **les cibles** de ces nouvelles thérapies (récepteurs cellulaires, enzymes, médiateurs circulants) et comprendre qu'elles **jouent un rôle essentiel dans les voies de transmission de l'information entre les cellules et à l'intérieur des cellules**. Toutefois, il est important de noter que pour que ces thérapeutiques fonctionnent, **il est nécessaire de surexprimer la cible**.

On a pu démontrer que le développement du cancer résultait notamment d'anomalies au niveau de la **communication des cellules cancéreuses entre elles et avec leur environnement**.

Dans les tissus, toutes les cellules sont incluses dans un milieu extracellulaire. Elles secrètent dans cet environnement des **ligands** qui se comportent comme des signaux leur permettant de communiquer entre elles. Lorsque ces derniers se fixent sur le **récepteur** d'une cellule cible, une cascade d'évènements intracellulaires se produit afin que la cellule apporte une réponse spécifique au ligand (se différencier, se multiplier, mourir d'apoptose ...). Le « chemin emprunté » s'appelle **une voie de signalisation**.

Il y a de nombreux récepteurs et voies de signalisation au sein d'une même cellule. Ces voies de signalisation font intervenir des protéines kinases essentielles aux cellules pour faire cheminer ou bloquer un message cellulaire. Certaines kinases peuvent être intégrées à la partie intracellulaire du récepteur. Ce sont essentiellement **les tyrosine kinases**. D'autres peuvent participer à la cascade de réactions enzymatiques responsable du cheminement du message cellulaire. Les kinases ont un rôle majeur dans la régulation de la cellule et toute erreur dans leur fonctionnement peut avoir des conséquences pathologiques graves et engendrer un cancer.

En agissant sur des récepteurs spécifiques, les thérapies ciblées ont pour objectif de :

- **Bloquer une voie de signalisation cellulaire** impliquée dans la prolifération tumorale (ex : mTOR)

- **Empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse)** à la périphérie de la tumeur contribuant à sa croissance en l'irriguant (ex : voie du VEGF)
- **Bloquer les facteurs de croissance à l'extérieur de la cellule**, induisant la **mort par apoptose de la cellule** cancéreuse (ex : voie EGFR)

Actuellement, on peut citer **deux grandes familles** représentant majoritairement les thérapies ciblées : **les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase**.

i. Les anticorps monoclonaux

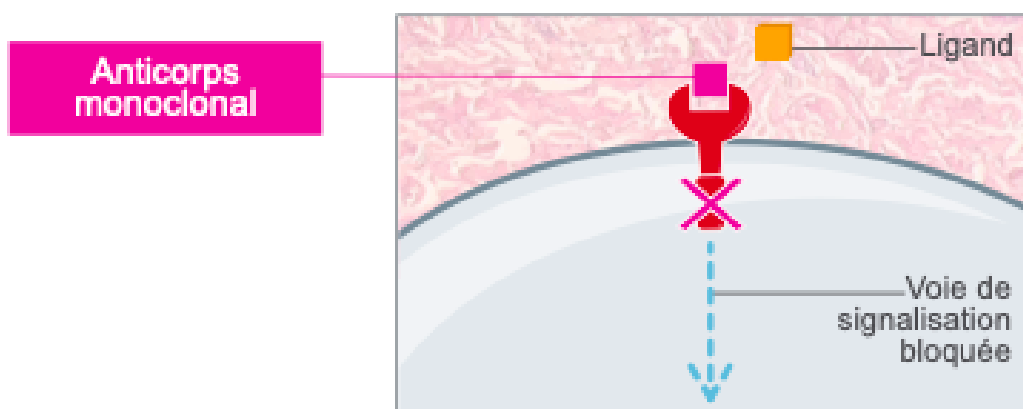


Figure 21. Mode d'action des anticorps monoclonaux

Ils se fixent sur la partie extracellulaire du récepteur et vont empêcher la fixation du ligand au récepteur afin de bloquer la voie de signalisation. Ils ne pénètrent pas à l'intérieur de la cellule.

Actuellement, les anticorps monoclonaux utilisés en tant qu'anticancéreux sont à dispensation hospitalière. Ils s'administrent **par voie injectable et sont utilisés pour les formes avancées de cancer**.

La **DCI** des anticorps monoclonaux se termine par **-mab**.

Exemples. : cetuximab (Erbix®), bevacizumab (Avastin®), trastuzumab (Herceptin®, etc.)

ii. Les inhibiteurs des protéines kinases

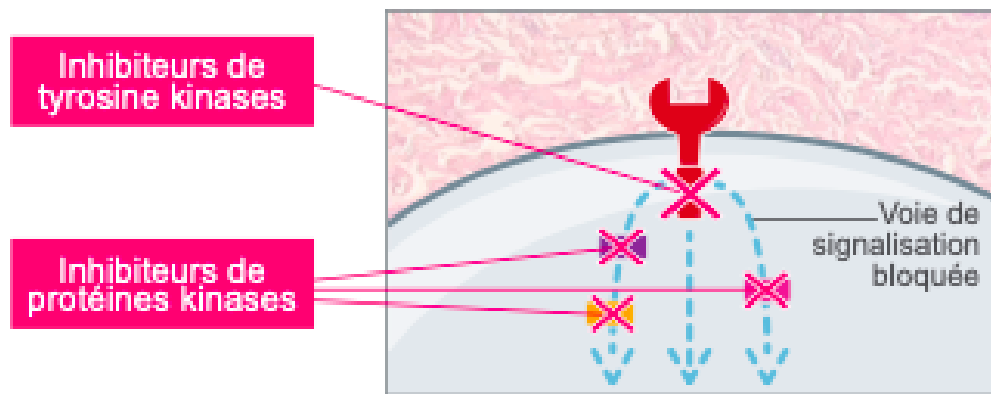


Figure 22. Mode d'action des inhibiteurs des protéines kinases

Les inhibiteurs des tyrosine kinases représentent la **classe la plus importante**. Ils sont aussi administrés par voie injectable. Ce sont de petites molécules qui ciblent les tyrosines kinases (qui ont un rôle crucial dans la transmission de signaux de croissance et de survie des cellules cancéreuses) au niveau de la partie intracellulaire des récepteurs ou au niveau de protéines kinases cytoplasmiques impliquées dans la signalisation cellulaire. Ils pénètrent à l'intérieur des cellules cancéreuses.

Leur dénomination se termine en « **nib** ».

Ils sont indiqués dans des formes compliquées de cancers métastases.

iii. Les effets indésirables

Cette stratégie médicamenteuse a révolutionné la prise en charge des patients atteints de certains cancers en proposant une prise en charge plus personnalisée et donc **de limiter au maximum les conséquences négatives** sur les cellules normales afin de diminuer le nombre d'effets indésirables.

Cependant il y a quand même des effets indésirables qui apparaissent en général entre le cinquième et quinzième jour après le début de la prise du médicament.

Pour les anticorps monoclonaux :

On peut citer :

- **Des réactions lors de la perfusion** (fièvre, céphalées, réactions allergiques)
- **Des atteintes de la peau.** La principale complication est une réaction papulo-pustuleuse de type acnéiforme se développant au niveau de la face, du cou, du torse ou du dos
- **Des troubles digestifs** (nausées, diarrhées)
- **Des atteintes cardiovasculaires** (hypertension artérielle, accidents thromboemboliques artériels ou veineux, insuffisance cardiaque)

Pour les inhibiteurs des tyrosines kinases :

On aura surtout **des affections de la peau et des muqueuses** (car ces traitements touchent des voies de signalisation présentes dans les cellules cutanées) avec :

- Un **syndrome main-pied** très fréquent au cours du premier mois de traitement
- Des **dermites acnéiformes**
- Des stomatites et mucites (inflammation, voire ulcération de la muqueuse digestive)
- Des lésions des ongles et autour des ongles
- Des sècheresses oculaires, buccales

On peut aussi citer des douleurs musculaires, des troubles métaboliques, des toxicités cardiovasculaires (allongement de l'espace QT (35)) et enfin des diarrhées et de la fatigue durant toute la durée du traitement.

d) L'immunothérapie

Nous savons que la cellule cancéreuse a la capacité de créer un microenvironnement immunosuppresseur, c'est-à-dire qu'elle ne peut pas être détruite par le système immunitaire. C'est ainsi qu'ont émergé des nouvelles thérapeutiques qui permettent de rétablir le fonctionnement du système immunitaire.

Pour se faire on utilise des anticorps monoclonaux, les **inhibiteurs de points de contrôle**.

Mécanisme d'action :

Les lymphocytes T ont sur la surface des molécules et ont pour rôle de freiner la réponse immunitaire et de prévenir le développement de maladies auto-immunes. On peut citer CTLA-4 et PD-1 dont le rôle est de limiter l'activation du système immunitaire lorsque leurs ligands respectivement B7 et PD-L1 s'y fixent. Au cours d'un cancer, les cellules tumorales détournent ce système en exprimant ces molécules à leur surface. Le but de l'immunothérapie est de bloquer le récepteur de la cellule tumorale ou le ligand devant s'y fixer pour provoquer la levée de l'inactivation des lymphocytes. Le système immunitaire peut alors éliminer la cellule cancéreuse.

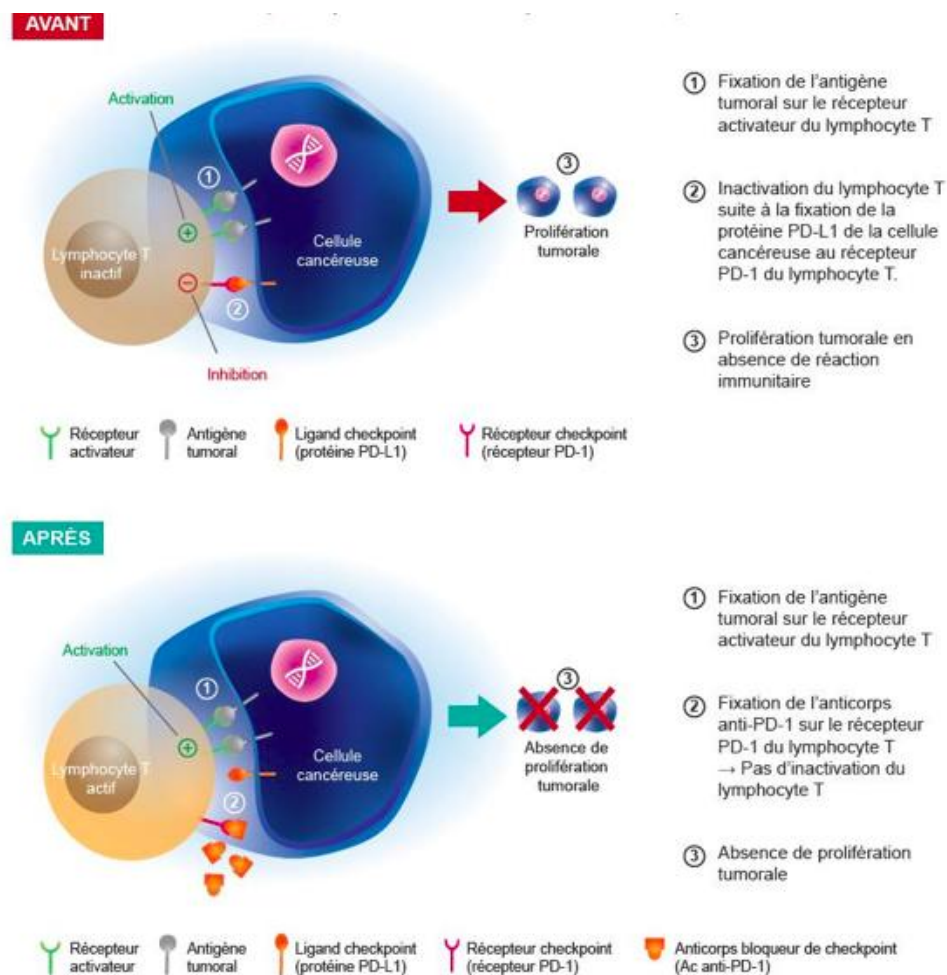


Figure 23. Mode d'action des immunothérapies (exemple du traitement par anti-PD1)

On distingue :

- **Les anti PD-1** (nivolumab, pembrolizumab) et **les anti PD-L1** (atézolumab, avélumab, duvarlumab) indiqués dans les cancers des reins, de la vessie, des poumons et dans le lymphome de Hodgkin
- **Les anti CDL4** (ipilimumab) indiqués dans le mélanome métastatique

Les inhibiteurs de points de contrôle sont à dispensation hospitalière et s'administrent par voie injectable. Comme tous les anticorps monoclonaux, leur DCI se termine en **-mab**.

Compte tenu du mécanisme d'action des anticorps monoclonaux qui booste la réponse immunitaire, il en résulte un certain nombre **d'effets indésirables d'origine immunologique**. Ils peuvent concerner de nombreux organes et apparaître aussi bien en début de traitement que des semaines, voire des mois après (ex. : inappétence, troubles gastro-intestinaux, cutanés, neurologiques et psychiatriques, endocriniens, cardiaques, etc.).

En fonction de la gravité des effets, ils peuvent être pris en charge par des dermocosmétiques et parfois par **une corticothérapie** systémique à forte dose qui peut aussi être complétée avec un traitement immunosuppresseur si besoin.

Après avoir parlé des différentes thérapeutiques disponibles et de leurs effets indésirables généraux principaux, nous allons rentrer plus en détail en parlant exclusivement des toxicités cutanées principales qu'induisent ces traitements. Pour chaque toxicité cutanée, je donnerais des conseils associés.

IV. LES DIFFERENTES TOXICITES CUTANEEES QUE PEUVENT INDUIRE CES TRAITEMENTS ET LES CONSEILS ASSOCIES

Plus de 80 % des patients atteints de cancer développent des effets secondaires cutanés liés aux différents traitements. Ces **toxidermies** sont pour les patients inesthétiques, douloureuses et stigmatisantes.

La **gestion** de ces effets indésirables ainsi que leur **prévention** (le plus précocement possible) font partie intégrante du parcours de soins du patient atteint de cancer. Leur prise en charge est essentielle car non seulement ils peuvent altérer considérablement la qualité de vie du patient, mais aussi avoir un impact sur le traitement anticancéreux : espacement entre les cures, diminution des doses, voire interruption du traitement.

J'ai choisi d'étudier dans cette thèse, uniquement les effets indésirables cutanés les plus fréquents et qui sont les plus susceptibles d'être prévenus, suspectés et pris en charge directement par le pharmacien d'officine.

Pour chacun des effets indésirables, je ferai une description des symptômes, une présentation clinique et détaillerai les traitements inducteurs dans le but de reconnaître l'effet indésirable du patient et d'évaluer sa sévérité afin d'éventuellement l'orienter vers son oncologue si besoin.

Pour évaluer la sévérité des effets indésirables, nous utiliserons le référentiel le plus connu de la terminologie NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events) qui différencie 5 grades.

Puis je détaillerai les conseils hygiéno-diététiques et dermocosmétiques, la prise en charge médicamenteuse, et éventuellement les traitements complémentaires disponibles à l'officine.

Tableau 4. Classification NCI CTCAE :

Grade I	Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement L'activité quotidienne habituelle du patient n'est pas affectée. Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire.
Grade II	Modéré L'activité quotidienne habituelle du patient est perturbée. Le plus souvent, un traitement médical ambulatoire minimal, local ou non-invasif sera nécessaire, sans interruption du traitement anticancéreux.
Grade III	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Un arrêt du traitement anticancéreux peut être nécessaire. L'activité quotidienne habituelle du patient est empêchée.
Grade IV	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence Des mesures de réanimation s'imposent.
Grade V	Décès lié à l'effet indésirable

A. Atteintes des phanères

1. L'alopécie

Les médicaments anticancéreux (36,37) détruisent souvent les cellules des follicules pileux car leur vitesse de renouvellement est très rapide, entraînant une chute progressive des cheveux , des poils, des cils et des sourcils c'est ce qu'on appelle **l'alopécie**.

La survenue de cet effet indésirable dépend également de la dose de médicament prescrite, de la durée du traitement, ainsi que d'une certaine « sensibilité individuelle ». Avec un traitement identique, certaines personnes perdront tous leurs cheveux alors que d'autres conserveront quasiment toute leur chevelure.

C'est un symptôme très redouté par les patients, notamment par les femmes, du fait de son impact psychologique souvent majeur, lié à la composante esthétique voire symbolique de la chevelure qui est souvent difficile à accepter.

L'alopécie n'est pas systématique. Selon les traitements, cette perte de cheveux peut être **totale ou partielle**. Elle existe pendant toute la durée du traitement.

Il est important de souligner que cette perte des cheveux est généralement **réversible** à l'arrêt du traitement.

Nb : Certains éléments peuvent différer la repousse, notamment les corticoïdes à haute dose, l'hormonothérapie.



Figure 24. Images d'une alopecie

a) Molécules concernées et présentations cliniques

i. Chimiothérapies cytotoxiques

Elles sont responsables de la **majorité des alopecies**. La chute des cheveux commence assez rapidement généralement **2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie cytotoxique**, mais parfois dès la première séance. C'est un **phénomène assez brutal**, puisque tous les cheveux en phase anagène sont concernés en même temps par ce mécanisme. Le cheveu perd son ancrage dans le folliculum et tombe par poignées au moindre traumatisme ou tirage. Ce

mécanisme s'appelle **l'effluvium anagène dystrophique**. Cependant l'alopécie n'est pas forcément totale et il peut persister des cheveux qui sont majoritairement dans la phase télogène. Parfois, il s'agit plus d'un **éclaircissement diffus** de la chevelure. Le cuir chevelu apparaît sain et non inflammatoire.

Une chute plus tardive et beaucoup plus modérée peut également survenir avec certaines molécules (methotrexate, fluorouracile) par un mécanisme cette fois ci d'effluvium télogène et la repousse est alors beaucoup plus longue à observer.

Nb : Les chimiothérapies sont souvent utilisées en association, ce qui augmente d'autant le risque d'alopécie induite par le traitement.

Tableau 5. Agents cytotoxiques alopeciants

Chimiothérapie avec alopecies fréquentes (>60% des patients)	Chimiothérapies avec alopecies possibles	Chimiothérapie habituellement sans alopecie
taxanes (paclitaxel, docétaxel), étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, daunorubicine, adriamycine, irinotécan, épirubicine, ifosfamide, topotécan	thiotépa, vinblastine, vincristine, melphalan, bléomycine, fluorouracile, cytarabine, gemcitabine, busulfan, pémétrexed, hydroxyurée, vinorelbine, méthotrexate	carboplatine, capécitabine, cisplatine, fludarabine, mitomycine c, procarbazine

La repousse survient progressivement dans les **3 à 6 mois** suivant le dernier cycle de chimiothérapie, à raison **d'un cm** par mois. Dans au moins 50% des cas les nouveaux cheveux peuvent prendre un aspect différent de celui avant la chimiothérapie. Ils apparaissent souvent plus frisés, ou plus lisses, plus blancs ou poivre et sel (par anomalie de transfert de la mélanogénèse). Ces modifications sont en général très lentement régressives. La repousse est souvent **douloureuse et inégale**.

Il faut noter que dans certains cas cette repousse ne se fait pas ou de façon insuffisante. C'est ce qui définit les **alopécies permanentes** post chimiothérapie, qui ne peuvent être évoquées

en l'absence de repousse qu'au moins six mois après le dernier traitement. Elles ont surtout été décrites avec les taxanes, le busulfan et le thiotépa chez l'enfant.

ii. Thérapies ciblées

Elles sont moins fréquentes, voire exceptionnelles. La chute des cheveux survient plus tardivement et progressivement **après 3 à 4 mois de traitement**.

- **Avec les anti-EGFR et les anti-MEK** : nous avons une alopecie bifrontale avec un élargissement sur les golfes temporaux et sur le vertex mimant une **alopecie androgénique (38)**. Les cheveux peuvent devenir frisés, secs, cassants, plus fins, difficiles à coiffer. La barbe peut aussi pousser plus lentement. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Avec les inhibiteurs RAF** (sorafénib et surtout vémurafénib, dabrafénib) : l'alopecie est inconstante, mais la texture des cheveux est toujours modifiée, avec des cheveux bouclés et frisés.
- **Avec les anti-angiogéniques à activité inhibitrice sur c-Kit** (sunitinib, pazopanib) : la chevelure et les poils du corps peuvent devenir **dépigmentés** chez plus de 50 % des patients. L'alternance de zones pigmentées et dépigmentées est très caractéristique lorsque le traitement est pris de façon séquentielle (sunitinib). A l'arrêt du traitement, cet effet est réversible.

iii. Hormonothérapie

La survenue progressive d'un **éclaircissement** de la chevelure est fréquente.

Nb : Une hypertrichose faciale associée peut être possible.

Tableau 6. Hormonothérapies alopeciantes

Antioestrogènes	Antirécepteurs aux oestrogènes	Anti-aromatases
Tamoxifène	Fulvestrant	Anastrozole, exémostane, létrozole

iv. Immunothérapie

- **Avec les interférons alpha et bêta** : Nous devons faire face à une alopécie plus ou moins marquée mais qui peut régresser malgré la poursuite du traitement. L'aspect des cheveux peut également se modifier (défrisement, blanchiment).
- **Avec les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab)** : Ils peuvent provoquer une pelade (39) ou une dépigmentation des phanères qui peut apparaître plusieurs mois après le traitement.

v. Radiothérapie

Cet effet indésirable sera présent seulement au **niveau de la zone irradiée**. La perte des cheveux est **plus ou moins réversible**, selon la dose d'irradiation subie. En effet une **alopécie permanente est possible au-delà d'une dose d'irradiation de 35 grays**.

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils généraux (40)

Ces mesures doivent être appliquées toute la durée du traitement et **durant les 6 mois** post traitement le temps que les cheveux retrouvent leurs caractéristiques d'origine.

Tableau 7. Conseils d'hygiène capillaire

A faire	A éviter
Lavage : <u>la veille</u> de la cure, puis ne plus les laver pendant <u>trois à huit jours après la séance</u> . Ne pas se laver les cheveux trop fréquemment et utiliser peu de shampooing. Avant la chute, utiliser un shampooing doux et apaisant (gamme Ducray, Klorane, Môme...) et après la chute utiliser plutôt un émollient type syndet au pH physiologique de la peau. Le lavage se fait à l'eau tiède.	Éviter tout ce qui peut aggraver les cheveux et le cuir chevelu : Les teintures à base d'ammoniaque, les produits chimiques, balayage, coloration, permanente, défrisage, nattage, la chaleur, des coiffures trop serrées...
Rinçage : avec précaution (en évitant de	Éviter de laver et de brosser les cheveux trop souvent. Les shampooings pour bébé qui graissent

frotter vigoureusement les cheveux). Séchage : il est recommandé d'enrouler les cheveux dans une serviette éponge/douce et de sécher les cheveux et les tapotant délicatement. Le séchage doit se faire ensuite à l'air libre. Brosser à l'aide d'une brosse douce (poils de sanglier) et souple avec un démêlage délicat. Ne pas brosser les cheveux le jour de la cure. <u>En cas de démangeaison (41)</u>, réaliser un automassage doux avec une huile sèche (huile d'amande douce, huile de ricin, d'argan, de jojoba, huile de soin ou brume de soin de la gamme Même...) de façon circulaire. Puis poser une serviette chaude sur les cheveux pour apaiser. Nous pouvons aussi recommander d'utiliser des shampoings calmant à base d'urée (Gamme sensinol de chez Ducray...) Après la chute des cheveux, le cuir chevelu est extrêmement sensible. La peau est irritée, sèche et devient squameuse. Il faudra réhydrater la peau à l'aide d'un baume relipidant (BepanthenDerma[®] sensicontrol, Lipikar baume AP+[®] de chez la Roche Posay, Xeracalm AD[®] de chez Avène, Dexyane[®] de chez Ducray, Exomega control[®] de chez A derma...)	les cheveux. Pour le duvet éviter les crèmes dépilatoires et décolorantes. Ainsi que l'épilation semi-définitive par lumière pulsée ou laser sans avis dermatologique. Pour la barbe, éviter la mousse à raser / lotion après-rasage et le rasoir mécanique. Les produits alcoolisés et parfumés. Le shampoing sec.
--	--

Dormir sur une taie d'oreiller lisse et douce (ex : en soie) pour éviter les frictions. Pour la barbe espacer les rasages, à cause du ralentissement de la pousse du poil. Privilégier l'usage d'une tondeuse électrique au rasoir mécanique pour limiter le risque d'irritations cutanées et de microcoupures. Pour l'hypertrichose, privilégier l'épilation au fil ou à la cire orientale. En cas d'exposition au soleil protéger le cuir chevelu avec un indice protecteur SPF 50+ anti UVB et UVA ou à l'aide d'un chapeau.	
--	--

ii. Prise en charge médicamenteuse

Il **n'existe pas de traitement médicamenteux** pour prévenir ou traiter la perte des cheveux. En revanche, un topique à base de **minoxidil à 2 %** ne stoppe pas la chute des cheveux mais permet d'accélérer la repousse. Une étude a pu démontrer qu'à raison d'un mL de solution de minoxidil à 2 % deux fois par jour, sur le cuir chevelu des patients, pendant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à quatre mois après la chimiothérapie permet une repousse des cheveux en moyenne 50 jours plus tôt que les patients du groupe placebo. Ce traitement n'a pas remboursé par la sécurité sociale.

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

iii. Casque réfrigérant



Figure 25. Illustration de casques réfrigérants (42)

L'utilisation d'un casque réfrigérant (43) peut être proposée par l'équipe soignante pendant l'administration du traitement pour diminuer la chute des cheveux. C'est un **bonnet glacé** qui provoque une **vasoconstriction** des vaisseaux du cuir chevelu. Cela réduit ainsi l'afflux sanguin dans le cuir chevelu et donc la quantité de produit toxique qui affectera les cellules des cheveux.

Il est conseillé pour une utilisation optimale du casque réfrigérant de :

- Le **poser 10 minutes avant** le début de la perfusion sur cheveux mouillés.
- Le **changer très régulièrement** (tous les quarts d'heure environ) afin de rester bien froid tout au long de la perfusion.
- Le **retirer 30 minutes** après la fin de la perfusion.

Nb : Il existe aussi des casques réfrigérants électriques. La circulation du liquide de refroidissement est automatisée ce qui évite le changement régulier. Cette technique est moins répandue car elle est beaucoup plus onéreuse.

Même si un effet protecteur positif a été démontré son utilisation reste aujourd'hui service dépendant. De plus son efficacité dépend de plusieurs facteurs :

- les molécules utilisées et leur combinaison
- le mode d'administration de la chimiothérapie (nombre de molécules, durée de la perfusion)
- la nature des cheveux de la patiente et leur longueur
- la gestion du casque par l'équipe soignante (changement régulier).

Tous les patients ne supportent pas le casque réfrigérant de la même manière. En effet, certains ressentent une **sensation de froid intense**, des **maux de tête**, des **vertiges**, des **douleurs oculaires ou cervicales**, qui conduisent certains à renoncer à son utilisation.

Nous pouvons conseiller au patient d'emmener une écharpe et un vêtement chaud, afin de limiter la sensation de froid.

Cette technique est contre-indiquée en cas de chute de cheveux importante (risque de brûlure du cuir chevelu), de métastases cérébrales, arthrose cervicale, névralgies, tumeurs cutanées crâniennes, maladie de Raynaud, céphalées chroniques ...

iv. La prothèse capillaire

En plus des mesures que nous venons de voir, il peut être conseillé de choisir une prothèse capillaire (ou perruque) **avant le début du traitement**, lorsqu'on sait que la chimiothérapie est très alopeciante.

Nb : Le choix se fait avant le début du traitement car il est plus facile d'assortir la couleur et la texture d'une perruque si le patient a encore ses cheveux naturels.

Le prix des prothèses capillaires (entre 150 à 1000 €) ainsi que leur prise en charge sont très variables, en fonction de la nature de la fibre utilisée (cheveux naturels ou fibres synthétiques) et du type de montage (mécanique ou à la main).

Depuis le 2 avril 2019, une prothèse capillaire peut être prise en charge **une fois par an** par l'assurance maladie, sur présentation d'une ordonnance d'un **oncologue**.

- Les **prothèses de classe 1** en fibres synthétiques sont remboursées à 100%, avec tarif de remboursement fixé et plafonné à 350€.
- Les **prothèses de classe 2** confectionnée avec au moins 30 % de cheveux naturels sont remboursées 250€ pour des tarifs plafonnés à 700€.
- Pour les **prothèses capillaires partielles** (ex : franges), la prise en charge et le prix public de vente sont plafonnés à 125€.
- Le remboursement d'une prothèse capillaire s'accompagne également de la prise en charge de **trois accessoires textiles** (foulard, turban, bonnet, chapeau, bandana, headband, casquettes, bérets, bandeaux, broches, pince, bijoux de cheveux... Privilégier les matières douces type coton ou bambou plutôt que du

- polyester ou nylon qui peuvent glisser sur le cuir chevelu) : Prise en charge à hauteur de 20€, avec un prix plafonné à 40€.

Nb : La fondation de la ligue contre le cancer met en place des tutoriels qui montrent des techniques pour nouer les foulards par exemple, ne pas hésiter à en parler aux patients (voir annexes).

Pour le reste à charge, il peut être financé par les mutuelles en fonction du contrat souscrit. De plus, une aide financière supplémentaire peut également être apportée par des associations de soutien et d'aide aux personnes malades. Il y a aussi des échanges de perruques qui sont organisés entre patients, sur les forums de sites web dédiés au cancer (la ligue contre le cancer, les essentielles, les impatientes...) Par ailleurs, les services hospitaliers disposent parfois de perruques ou d'accessoires donnés par d'anciens patients.

Nb : **Seuls les vendeurs agréés** permettent d'obtenir un remboursement de prothèses capillaires par l'Assurance Maladie. Pour connaître ses vendeurs agréés dans chaque département, le site de l'Institut National du Cancer (onglet : patients et proches ; rubrique : ressources utiles ; sous-rubrique : magasins de perruques) a mis en place une liste non exhaustive des revendeurs de prothèses capillaires qui est mise régulièrement à jour. Pour les patients moins à l'aise avec internet, ils peuvent contacter Cancerinfo au numéro gratuit 0800 15 801.

Comment entretenir sa prothèse capillaire :

Tableau 8. Conseils d'entretien d'une perruque

A faire	A éviter
<u>Pour les prothèses capillaires en fibres synthétiques</u> : il est possible de la nettoyer avec un shampoing pour perruque quand on le souhaite, mais une à deux fois par mois est suffisant, suivi d'un rinçage abondant. Il est également possible d'appliquer un soin (après-shampoing), cela nécessitera de la rincer à nouveau. Pour la sécher, il est	De tordre, plier la perruque De la coiffer mouillée Utilisation des supports en polystyrène qui peuvent provoquer des moisissures Se baigner (sauf avec des perruques très

conseillé de la tapoter délicatement dans une serviette éponge. Enfin, la poser sur un support adéquat, idéalement un support en plastique ajouré (parfois offert avec la perruque). <u>Pour les perruques en cheveux naturels</u> : il est préférable de les déposer chez le vendeur pour un nettoyage/remise en forme (coût : 30 à 40 €).	spécifiques) Sources de chaleur intense (barbecue, briquet, bougies, four...) et d'utiliser une source de chaleur pour la coiffer (un sèche-cheveux, des bigoudis chauffants, un fer à friser...). Le port de la perruque la nuit est déconseillé
---	--

De plus, il est important de rassurer le patient quant à la repousse de ses cheveux, qui ne sera pas gênée par le port de la prothèse capillaire.

v. La coupe courte

Il est souvent conseillé de couper ses cheveux en optant pour une coupe courte, avant même la chute des cheveux, ce qui permet :

- de retarder la chute de quelques jours
 - d'accroître l'efficacité du casque réfrigérant, s'il est utilisé
 - d'anticiper et "amortir" l'aspect traumatisant de la chute, car la coupe courte peut constituer une sorte d'étape intermédiaire. En effet, pour certaines personnes il est moins difficile de perdre des cheveux courts que des cheveux longs.
 - une meilleure adaptation d'une éventuelle perruque aux yeux de certains patients.
- C'est une façon de prendre les choses en main, d'être acteur de leur maladie.

2. La perte des cils et sourcils

L'alopécie des cils et des sourcils débute généralement en milieu de traitement, progressivement en général après celle des cheveux. Elle est surtout due aux chimiothérapies cytotoxiques. La repousse est estimée entre trois et six mois et elle peut être discontinuée, asymétrique et irrégulière au départ. Les cils peuvent avoir des difficultés à retrouver leur courbure, avec une impression que les poils poussent « droits ».

Nb : Une trichomégalie (cils anormalement longs), peut aussi se développer par les anti-EGFR. Le Bimatoprost gel (hors AMM) peut être prescrit pendant toute la durée du traitement et jusqu'à amélioration.

Lorsque les cils et les sourcils sont tombés, mieux vaut éviter l'utilisation de faux cils ou de faux sourcils car la colle peut provoquer une irritation. Il est préférable d'avoir recours au maquillage permanent ou avec des produits waterproof pour éviter le larmoiement de l'œil.

Nb : Le maquillage correcteur médical sera plus détaillé plus loin dans cette thèse.

Concernant le démaquillage :

- Utiliser un coton imbibé de démaquillant doux pour les yeux
- Le poser sur la paupière pendant environ 10 secondes
- Ensuite essuyer délicatement de l'intérieur vers extérieur en évitant les va-et-vient

Les cils étant un moyen de protection de l'œil, leur chute entraîne une sécheresse oculaire, une plus grande sensibilité, une moins bonne protection contre les petites particules (poussières, grains de sable) ou tout autre corps étranger.

Pour protéger au maximum l'œil, nous pouvons conseiller de :

- **Se frotter délicatement les yeux** pour exprimer le contenu des glandes lacrymales et de cligner fréquemment des paupières
- **Porter des lunettes de soleil** dès que possible, surtout en cas de vent
- **Toujours avoir à disposition une solution de nettoyage** adaptée et de préférence en unidoses (insister sur le lavage oculaire au réveil pour éliminer les résidus protéiques produits la nuit)
- **Nettoyer régulièrement les paupières**, pour éviter que des petites particules ne rentrent dans l'œil. Pour cela, il existe des kits de nettoyage, qui contiennent des compresses stériles et des unidoses de produit.

Enfin, pour lutter contre la sécheresse oculaire, nous pouvons conseiller des **larmes artificielles** qui sont de 3 types.

Tableau 9. Les différents types de larmes artificielles

<u>Les collyres sans agent de viscosité</u> Ex : Larmabak[®], Unilarm[®], Larmes artificielles[®] ...	<u>Les collyres avec agent(s) de viscosité</u> Ex: Lacrifluid[®], Artelac[®], Refresh[®], Unifluid[®], Nutrivisc[®], Celluvisc[®], Systane[®], Cationorm[®] ...	<u>Les gels</u> Ex : Gel-larmes[®], Lacryvisc[®], Lacrigel[®], Aqualarm[®], Aquarest[®] ...
L'effet hydratant du chlorure de sodium est limité à quelques minutes. Il est rapidement évacué par les conduits naturels	Leur durée d'action est plus longue. Ils peuvent induire des troubles de la vision juste après leur administration, mais cet effet s'estompe rapidement.	Leur durée d'action est encore plus longue. Conseils d'application : tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut, puis déposez directement la grosseur d'un grain de riz dans le cul-de- sac conjonctival inférieur. Attention : La vue se trouble pendant quelques minutes après application d'un gel, puis redevient normale. Mieux vaut éviter de conduire juste après l'administration. Jeter tout contenu non utilisé du récipient unidose après application.

3. L'atteinte des ongles : onychopathie

Comme tous les tissus à renouvellement cellulaire rapide la matrice de l'ongle est particulièrement sensible à certains traitements anticancéreux. L'atteinte des ongles peut aussi bien toucher les ongles des pieds que ceux des mains, de façon isolée ou totale. La toxicité sur les ongles dépend là aussi de la molécule utilisée, de sa dose et de son mode d'administration.

Elle apparaît **2 à 3 mois après le début du traitement** (44). Cette toxicité est transitoire mais peut persister 6 mois après l'apparition des troubles pour les doigts, et 12 à 18 mois pour les orteils, c'est-à-dire le temps de la croissance d'un ongle dans sa totalité.

Nous pouvons considérer que les chimiothérapies favorisent les complications au niveau de l'ongle et de la plaque unguéale (**onycholyse**) et les thérapies ciblées au niveau du tissu périunguéal (**paronychies, granulomes pyogéniques**). Ces anomalies sont à l'origine d'un inconfort esthétique et de perturbations dans la vie quotidienne en ayant des conséquences sur la préhension, la statique et la marche ; elles peuvent même aboutir à un arrêt du traitement.

a) *Présentation clinique et molécules inductrices*

i. L'onycholyse



Figure 26. Photo d'une onycholyse

Elle est souvent observée avec **les taxanes (40 à 80% des patients)** mais peut également se retrouver, de façon beaucoup moins systématique, avec d'autres chimiothérapies comme la capécitabine, le fluorouracile, l'étoposide, le méthotrexate, le mitoxantrone, la doxorubicine...

Certaines familles de thérapies ciblées peuvent également favoriser une onycholyse qui sera plus discrète. Il s'agit principalement des **inhibiteurs mTOR** (évérolimus, sirolimus, temsirolimus), des **inhibiteurs MEK** (tramétinib, sélumétinib, cobimetinib) et des **anti-EGFR** (cétixumab, afatinib, erlotinib, géfitinib, panitumumab).

Par définition, elle correspond à un **décollement progressif du bord distal (ou libre) de la plaque unguéale**, donnant souvent une coloration blanche à la partie décollée de l'ongle. Ce décollement peut être plus ou moins étendu par rapport au lit de l'ongle sous-jacent et entraîner la chute de l'ongle. Elle concerne en général plusieurs ongles et prédomine le plus souvent au niveau **des mains**. L'onycholyse peut être associée à des hématomes sous-unguéaux, souvent surinfectée avec abcès. Un écoulement séreux ou purulent peut être présent.

ii. Les paronychies et les granulomes pyogéniques



Figure 27. Photo d'une paronychie de l'ongle

Elle est principalement provoquée par les inhibiteurs de mTor, des inhibiteurs de MEK et des anti-EGFR.

La **paronychie** correspond à **l'inflammation du tissu qui entoure l'ongle** (20 à 30% des patients sont concernés après plusieurs semaines de traitement).

L'aspect clinique est souvent celui d'un **pseudo ongle incarné** associé ou non à un écoulement. Le site privilégié est le gros orteil mais tous les doigts et orteils peuvent être concernés. Les récepteurs de ces thérapies ciblées sont physiologiquement exprimés par les kératinocytes basaux et supra basaux. L'inhibition thérapeutique de ces récepteurs avec les

thérapies ciblées dysrégule le rôle barrière protecteur de la couche cornée et favorise la pénétration de la tablette dans le tissu péri unguéale.

Progressivement les lésions peuvent évoluer vers la formation de **granulomes pyogéniques**, qui correspondent à des bourgeons vasculaires et charnus qui se développent sur les bords latéraux des ongles. Ces tumeurs induites, bénignes, peuvent saigner facilement et inquiéter le patient.

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils généraux

Toutes ces mesures seront à appliquer **jusqu'à la repousse complète des ongles** (45).

Tableau 10. Conseils généraux pour les onychopathies

A faire	A éviter
Maintenir les ongles courts (mais non ras) et droits (forme ovale ou pointue à éviter pour limiter les pressions péri unguéales à la repousse). Ils seront plus faciles à couper s'ils sont plongés 10 minutes dans l'eau. Utiliser une pince adaptée, et terminer les coins avec une lime (attention à bien limer toujours dans la même direction). Une prise en charge par un pédicure-podologue peut être nécessaire, afin d'apprendre les bons gestes. Appliquer (notamment la veille ou le jour du traitement) : - 2 couches de base transparente au silicium (46) (Poderm, Evonail, Même, Eye Care, Tolériane de la Roche Posay, Ecrinal...). Le silicium a un rôle protecteur (notamment contre les effets des UV) et réparateur - puis éventuellement 2 couches de vernis à ongle foncé opaque (si possible au silicium	Couper les cuticules (plutôt les repousser doucement à l'aide d'un coton tige par exemple) et se ronger les ongles Les coupes ongles et le polissoir (risque traumatique) Porter des prothèses unguéales (capsules, gel, semi permanent) car elles augmentent le risque d'infection fongique bactérienne ou virale Porter des chaussures et chaussettes trop serrées, non confortables (éviter les talons hauts) Les lotions exfoliantes ainsi que les crèmes pour les mains contenant de

aussi) - Puis 2 couches de top coat Renouveler l'application toutes les semaines ou plus si le vernis s'écaille en les nettoyant au préalable avec un dissolvant sans acétone pour éviter d'assécher et de fragiliser les ongles Porter des gants (en coton sous des gants en plastique idéalement) : en hiver, pour jardiner, faire la vaisselle ou d'autres travaux ménagers. Masser quotidiennement (2 fois par jour) les cuticules et les ongles avec une huile protectrice (à la vitamine E, extrait d'argousier ou d'huile de ricin, soin pour les ongles de chez même...) et/ou avec des soins émollients (baume Cicaléine, Vea nails, Ozalys soins absolu, Eye care...) pour éviter le dessèchement. En cas d'érosion, utiliser un cicatrisant (Cicaplast[®], Cicalfate[®], Cicabio[®], Alvadiem[®], barriederm[®]) Porter des chaussures amples et confortables et préférer les chaussettes en coton Pour préserver les ongles, il est recommandé d'utiliser des moufles réfrigérantes et des chaussettes réfrigérantes (fournies par l'hôpital) le jour de la chimiothérapie. Concernant les ongles cassants, nous pouvons recommander la spécialité Cystine B6[®], indiquée à la posologie de 2 comprimés deux fois par jour. D'autre vitamine comme la biotine (vitamine B8) ou encore	l'acide glycolique, lactique qui fragilisent les ongles L'utilisation de vernis cellulosique, à base d'alcool, d'acétone, de formol, parabène, nickel, toluène ou colophane. Le contact avec des tissus ou des matières qui "peluchent" (de type couverture et vêtements en laine), risque d'arrachement de l'ongle. D'utiliser les ongles comme des outils (exemple pour décapsuler une cannette ou une boîte de conserve). Le contact avec des produits détergents ou chimiques. La station debout et la marche prolongée ainsi que les activités engendrant une pression sur l'ongle ou susceptibles d'entraîner des microtraumatismes. Le lavage répétitif des mains et l'immersion prolongée avec l'eau. Veiller à la qualité du séchage pour écarter toute présence d'humidité sous les ongles. Possibilité d'utiliser le sèche-cheveux à température froide. Le gel hydroalcoolique
--	---

certaines durcisseurs peuvent s'avérer efficaces pour la protection des ongles (solutions fortifiantes de chez Mème ou Ecrinal...).	(uniquement lorsque cela est nécessaire).
---	---

ii. Prise en charge de l'onycholyse

Il a été démontré de façon systématique, pendant la perfusion des traitements par les taxanes, que la mise en place **de bracelets ou de gants réfrigérés** permet de limiter l'apparition de ces onycholyses.

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

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

iii. Prise en charge des paronychies et granulomes pyogéniques

Un traitement topique (parfois en intra lésionnel) par dermocorticoïde fort comme le clobetasol sous occlusion peut être proposé sur les paronychies afin de diminuer l'inflammation et la douleur. De plus, un traitement antiseptique et antibiotique peut être indiqué en cas de signe de surinfection toujours guidé par l'analyse bactériologique (***staphylocoque aureus* le plus souvent**). Des bains de pied ou de doigt avec du Dakin® dilué, de l'Hexomédine® ou de la Bétadine Scrub® peuvent être conseillés, de la Bétadine® dermique en solution peut être appliquée à l'aide d'une compresse.

Des mesures podologiques peuvent être utiles pour « lever » l'incarnation de la tablette unguéale (méthode de l'orthonyxie (47): mise en place d'une orthèse unguéale à l'aide d'un fil en titane).



Figure 28. Méthode de l'orthonyxie

Une prise en charge chirurgicale peut être également nécessaire notamment en cas d'évolution vers un granulome pyogénique : elle consiste en un découpage latéral de l'ongle jusqu'à la matrice et une destruction du bourgeon charnu. Elle est réalisée sous anesthésie locale. Le bourgeon charnu peut également être réduit par application d'azote liquide ou de nitrate d'argent localement.

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

B. Atteintes cutanées

1. Généralités

Quel que soit le traitement, il est nécessaire de **prévenir les effets secondaires cutanés des traitements** anticancéreux grâce à des conseils d'hygiène, de soin et de protection au quotidien, qui seront applicables à tous les effets indésirables cutanés que nous allons voir par la suite (48).

a) Conseils de nettoyage

Il est préférable d'effectuer un nettoyage sur une courte période : **moins de 5 min** pour la douche ou **moins de 15 min** pour un bain (idéalement, moins de 5 min) et en utilisant une **eau tiède entre 32-34°C**. Si la perspective d'une douche fraîche effraie les patients, nous pouvons leur proposer de diminuer progressivement la température, sur plusieurs jours ou plusieurs semaines. Nettoyer avec les mains plutôt qu'avec une fleur de douche, une éponge ou un gant de toilette.

On utilise des produits peu agressifs, sans parfum, ni extrait de fruits et de plantes et au pH physiologique de la peau à 5,5 afin de ne pas altérer la barrière cutanée déjà fragilisée chez ces patients :

- **Produits surgras sans parfum (Huile lavante, lait, crème de douche, gel moussant)** : ils hydratent et protègent les peaux sèches et sensibles, en plus de leur rôle nettoyant. Ex. huile lavante de chez Môme cosmetic, Atoderm[®] Bioderma, Xemose[®] Uriage, Topialyse[®] SVR, Dexeryl essentiel, Exomega control[®] A-derma, Xeracalm AD[®] Avène...

- **Pains dermatologiques (ou pains "sans savon", ou syndets nettoyants sans savon formulés à partir de tensio-actifs de synthèse riches en corps gras) :** relipidants, ils sont moins desséchants et irritants que les savons classiques (Uriage[®] pain surgras dermatologique, A-derma[®] pain dermatologique...).

Pour le **démaquillage du visage**, il est recommandé d'utiliser un nettoyant doux sans parfum **à rincer** sous forme de **mousse, d'huile ou de lait** (délicatement avec les mains en exerçant des mouvements circulaires). Les eaux micellaires et les lingettes démaquillantes ne sont pas particulièrement conseillées car elles demandent de frotter la peau (irritant pour la peau). Nous pouvons citer par exemple : La pommade démaquillante de chez Même, le baume démaquillant Sensifine[®] SVR, Tolériane[®] fluide démaquillant[®] La Roche Posay, Créaline gel moussant[®] de chez Bioderma...

Si le maquillage est résistant à l'eau, il faudra utiliser un démaquillant spécifique pour les yeux :

- Imbiber un coton démaquillant de démaquillants doux (Créaline H₂O yeux[®] Bioderma, Tolériane respectissime[®] de La Roche Posay...)
- laisser le coton sur les paupières le temps que le produit agisse
- essuyer ensuite tout doucement le maquillage en partant du coin extérieur de l'œil vers la base du nez
- répéter ce mouvement en utilisant à chaque fois un nouveau coton
- procéder ainsi jusqu'à l'élimination complète du maquillage
- faire un œil après l'autre

Dans tous les cas, le rinçage doit se faire idéalement avec de l'eau **non calcaire voir de l'eau thermale** et le séchage délicatement en tapotant la peau avec une serviette douce (en coton ou en lin).

b) Conseils d'hydratation

Bien **hydrater la peau**, en utilisant un **produit émollient**. Il faut insister particulièrement sur les zones les plus sèches (coudes, genoux, mains, pieds, ovale du visage) et masser délicatement avec des mouvements ascendants circulaires. Les émollients diminuent l'évaporation de l'eau de l'épiderme et la pénétration d'irritants en rétablissant **la fonction de**

barrière de la peau. Cliniquement, cela se traduit par une peau moins sèche, plus douce, plus confortable.

L'émollient est à appliquer **1 à 2 fois par jour**, même quand l'état de la peau est satisfaisant, après le bain ou la douche, sur une peau légèrement humide. Le patient pourra choisir selon sa préférence entre les formes lait, émulsion, crème ou baume.

Toutefois, **pour le corps**, ce sera la **forme baume** la plus hydratante (et donc plus grasse) qui sera dans l'idéal à privilégier (Xeracalm AD[®] d'Avène, Lipikar AP+[®] de la Roche Posay, Exomega control[®] ou Dermalibour[®] A-derma, Xémose[®] de chez Uriage, Atoderm intense[®] Bioderma...).

Bien que ces baumes s'utilisent aussi **pour le visage**, on recommandera plutôt des formulations moins grasses comme des **crèmes ou des émulsions fluides hydratantes** non comédogènes et sans parfum (Tolérance control[®] Avène, Tolériane Ultra[®] de chez La Roche Posay, crème pour le visage de chez Même...).

Pour hydrater en profondeur la peau du visage, nous pouvons aussi recommander de faire un masque hydratant en couche épaisse une à deux fois par semaine et à laisser poser 10-20 minutes (Sensifine[®] masque de SVR, Hydrabio[®] masque Bioderma, masque apaisant éclat Avène, masque visage de chez Même...).

Ne pas oublier d'hydrater le cou et le décolleté.

Pour les lèvres, hydrater avec un baume plutôt qu'un stick car ils seront plus nourrissants et réparateurs (Cicavit+[®] SVR, Aquaphor[®] Eucerin, Bariederm Cica[®] Uriage, Ictyane[®] Ducray, dermalibour[®] A-derma, cicaplast[®] lèvre La Roche Posay, cicalfate +[®] Avène...).

Idéalement, **pour les yeux**, il est conseillé d'utiliser une **crème hydratante adaptée**, qui sera à appliquer délicatement sur le contour de chaque œil à l'aide du bout des doigts pour moins de pression (Tolériane[®] contour des yeux La Roche Posay, soin contour des yeux Avène, Sensibio Eye[®] bioderma, Xémose[®] contour des yeux Uriage...). Ces produits peuvent être conservés dans le réfrigérateur pour un côté froid encore plus apaisant.

Enfin, en guise de tonique on peut ensuite vaporiser de **l'eau thermale apaisante**.

Nb : Le Dexeryl[®] est le seul émollient encore remboursé par la sécurité sociale et uniquement sous sa forme générique : glycérol vaseline paraffine.

c) Conseils pour protéger la peau du soleil

Dans l'idéal, il vaut mieux éviter de s'exposer trop au soleil car cela augmente le risque d'apparition des différentes atteintes dermatologiques.

Sinon, il faut appliquer (après la crème hydratante) des **protections solaires SPF50+ anti UVA et UVB** sans omettre d'en appliquer sur les zones auxquelles on pense moins comme les oreilles, les lèvres, la nuque, le coude, la paume des mains, plantes des pieds, parfois si nécessaire le cuir chevelu. Il faudra insister sur le **renouvellement régulier** de l'application (toutes les 2 heures) et **limiter l'exposition quand le soleil est au zénith** (12h à 16h). Le port de vêtements couvrants, de vêtements anti-UV, de chapeaux, permet également de se protéger du soleil. Bannir les séances de bronzage en cabine.

Nb : L'exposition à la lumière n'est pas synonyme d'exposition solaire : l'exposition à la lumière comprend l'exposition au soleil (UVB) mais aussi l'exposition aux UVA et inclut les expositions par temps couvert ou en hiver, les expositions indirectes (sous un parasol, à l'ombre, la réverbération) ou à travers les vitres (dans la maison ou derrière un pare-brise).

Nous pouvons citer quelques gammes protectrices qui sont toutes sans conservateurs, sans parfum, résistent à l'eau et à la sueur : Gamme photoderm[®] de chez Bioderma[®], Anthelios[®] de chez La Roche Posay, Sun secure[®] de chez SVR, sunsime[®] de chez Avène...

Penser au stick solaire pour les lèvres ou les zones difficiles à atteindre.

d) Conseils pour le rasage

Utiliser des produits de rasage **ne contenant pas de parfum ni d'alcool**. Cela vaut également pour les après-rasages. Il faut opter pour des produits neutres spécifiques des peaux sensibles (Gamme men de chez Avène, Vichy homme ...).

En cas de coupure lors du rasage, un petit saignement sera stoppé simplement avec de l'eau froide et un saignement plus important à l'aide d'un produit désinfectant comme un stylo antibactérien.

- Avec un rasoir électrique, veiller à ce que les têtes soient en bon état et que la batterie soit bien chargée, afin d'éviter d'arracher des poils, ce qui provoque de petites lésions risquant de s'infecter. Nettoyer les têtes après chaque rasage.

- Avec un rasoir à lame, éviter les modèles multi-lames, qui augmentent le risque de coupures et, donc, d'infections. Toujours pour réduire ce risque, changer impérativement la tête du rasoir à chaque rasage. Se raser dans le sens du poil, sans appuyer trop fort, cela permet de réduire les irritations. Le rasoir à lame est à proscrire si le patient a des séances de radiothérapie ou des folliculites au niveau du visage.

e) Le maquillage thérapeutique

Le **maquillage médical** doit faire partie, au même titre que les autres thérapeutiques, des moyens pour améliorer la qualité de vie des patients. Il pourra être utilisé par exemple en cas d'alopécie des sourcils, de pâleur et de cernes, pour camoufler des cicatrices ou une lésion affichante (type éruptions acnéiformes détaillées plus bas dans la thèse) ...

Il devra s'appliquer une fois la **peau bien hydratée**, ce qui permettra de faciliter sa tenue.

Il existe différents types de produits (les correcteurs de teint, les crèmes de teint ou fond de teint, les poudres ou encore les crayons pour les sourcils...) qui doivent tous répondre à une charge bien définie (49) :

- Être sans parfum
- Être dotés d'une très haute tolérance en respectant fragilité cutanée, et intolérance tout en favorisant son confort
- Tester dermatologiquement
- Répondre aux besoins des peaux sensibles réactives
- Être hypoallergéniques (sans parfum, sans alcool)
- Être sans conservateur susceptible d'entraîner des allergies
- Être sans parabène
- Être de longue tenue
- Contrôlés en nickel
- Être hyper pigmentés
- Couvrant sans être comédogènes
- Résistant à l'eau et à la sueur

Il sera très important de rassurer le patient sur l'utilisation de correcteur, qui n'entraîne aucun risque d'aggraver les lésions, il faut simplement que, comme tout produit cosmétique, il soit adapté à notre type de peau.

Exemples de gammes : Couvrance[®] de chez Avène, Tolériane[®] de chez La Roche Posay, la gamme Môme Cosmetics, Roseliane[®] de chez Uriage, Eye care...

Le principe de correction médicale est de **superposer deux teintes complémentaires sur le cercle chromatique afin de les neutraliser**. Ainsi les correcteurs verts vont permettre de camoufler les rougeurs des zones inflammatoires et des cicatrices, le jaune camoufle les zones violacées comme les ecchymoses et le corail camoufle les hyperpigmentations (50)...

J'ai fait le choix de ne pas plus détailler les différentes techniques du maquillage médical dans cette thèse car cela serait une très grande partie. Toutefois, les patients peuvent être amenés à nous demander des techniques de maquillage au comptoir. Pour cela la fondation de la lutte contre le cancer a mis en place un guide avec de nombreux conseils maquillage, j'en ai joint des extraits en annexe.

De plus, nous pouvons proposer aux patients un accompagnement par une socio-esthéticienne pour apprendre à utiliser les bons produits cosmétiques. Ils peuvent en trouver dans leurs services de cancérologie mais aussi via des associations. Elles peuvent se déplacer à domicile. Ces soins sont totalement gratuits.

2. Les Cicatrices

a) Présentation clinique

La cicatrisation permet de **restaurer l'intégrité de la barrière cutanée** en reconstruisant un néo-tissu aboutissant à une cicatrice. Après la chirurgie, l'aspect de la cicatrice évolue jusqu'à se stabiliser et atteindre sa maturité. En l'absence de complication, l'apparence de la cicatrice devient définitive entre **18 et 24 mois**.

Le processus de cicatrisation est influencé par différents **facteurs dits intrinsèques** (âge, type de peau, génétique...) et **extrinsèques** (localisation, profondeur, radiothérapie, traitements ou pathologies en cours, consommation de tabac, stress, hygiène de vie, infection...).

Tableau 11. Rappel sur les 4 phases de la cicatrisation

Phases	Description	Durée
Phase hémostatique et inflammatoire (phase de détersion)	Coagulation Formation d'une croûte néovascularisation	1 à 3 jours
Phase de bourgeonnement	Prolifération des fibroblastes Formation d'une nouvelle matrice extracellulaire Apparition du tissu de granulation	1 semaine
Phase d'épithélialisation/phase d'épidermisation	Multiplication des kératinocytes Fermeture de la cicatrice	1 à 3 semaines
Phase de remodelage	Réalignement des fibres de collagènes Assouplissement des tissus Apoptose et maturation de la cicatrice	1 an

b) Conseils et prise en charge

Utiliser des pansements semi-perméables et adhésifs pour protéger la cicatrice jusqu'au retrait des fils et éviter la désunion de la cicatrice par des efforts importants.

En cas de **gonflement, de rougeur ou de pus** le patient doit consulter son médecin ou son dermatologue car cela peut être un signe d'infection.

Une fois les fils retirés, après accord du chirurgien ou de l'oncologue spécialisé, il est possible de pratiquer **un auto-massage** tous les jours, à raison d'une fois par jour, pendant 10 minutes. Il permet **d'augmenter la souplesse et l'élasticité** de la cicatrice, d'améliorer **l'hydratation et la qualité de la peau, ainsi que réduire la douleur et les démangeaisons**.

Exemple de routine de soin :

- **Étape 1 : préparer la zone**

Une fois les mains bien propres, nettoyer la cicatrice à l'eau et avec un **gel lavant assainissant** et apaisant au pH physiologique de la peau (proche de 5,5). Le zinc est un très bon assainissant.

Exemples : Cicaplast lavant B5[®] de chez La Roche Posay, Dermalibour cica+[®] gel moussant de chez A-Derma, Cicavit[®] gel moussant de chez SVR ou encore la nouveauté de chez Bioderma Cicabio baume lavant[®]...

- **Étape 2 : Réparation épidermique après la fermeture de la cicatrice**

En cas de zone trop douloureuse au toucher et/ou difficile d'accès, on peut **appliquer un spray réparateur, apaisant et cicatrisant** comme Serozinc[®] spray assainissant de La Roche Posay, Dermalibour[®] de chez A-derma, Aquaphor[®] d'Eucerin, Cicaplast spray[®] de la Roche Posay, Cicalfate[®] spray d'Avène...

Sinon, il est recommandé de **pratiquer l'automassage à l'aide d'un baume réparateur épidermique sans parfum** (ex : Cicaplast Baume b5[®] La Roche Posay, cicabio[®] Bioderma, Cicalfate[®] Avène, Dermalibour[®] A-derma, le baume hydratant de chez Cerave[®]...) ou éventuellement **une huile végétale** comme celles de jojoba ou d'amande douce additionnée à **quelques gouttes de vitamine E**. Dans tous les cas, ne jamais masser la cicatrice à sec et gratter les croûtes.

Nb : L'auto-massage d'une cicatrice d'exérèse de mélanome est contre-indiqué car il y a une activation vasculaire induite qui peut favoriser l'apparition de métastases cutanées autour de la cicatrice.

Pour la réalisation de l'automassage selon le schéma suivant : Le faire avec la main entière (2-3 doigts quand la cicatrice est petite). Appuyer sur la cicatrice pour faire des **petits cercles** ; continuer en faisant la même chose de **gauche à droite** et de **droite à gauche**, enfin placer les doigts de chaque côté de la cicatrice et la soulever doucement pour tenter de décoller la peau des tissus et des muscles.

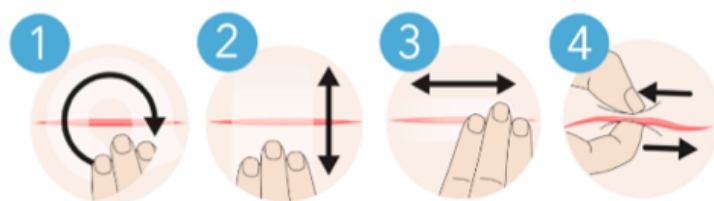


Figure 29. L'auto-massage d'une cicatrice

- **Étape 3 : Photoprotection en cas d'exposition à la lumière**

Il faut protéger la cicatrice pendant au moins deux ans à l'aide de produits avec un SPF 50 minimum en vue d'éviter l'hyperpigmentation.

3. Photosensibilisation

Le plus souvent, la photosensibilité induite par les agents anticancéreux se traduit par une **hypersensibilité des patients à la lumière**.

Tableau 12. Évaluation de la photosensibilité selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Érythème non douloureux	Érythème douloureux	Érythème bulbeux	Mettant en jeu le pronostic vital	Décès

a) Présentation clinique et molécules inductrices

Il existe deux types de réactions de photosensibilité : **les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques**. Il existe également un phénomène spécifique à la cancérologie que l'on appelle « l'UV-recall ».



Figure 30. Image d'une réaction de photosensibilité

i. Les réactions phototoxiques

Ce sont des réactions aux UVA et non aux UVB, elles représentent **la majorité des cas**.

Les symptômes peuvent apparaître rapidement dans les minutes ou les heures suivant l'exposition solaire.

Elles ressemblent à de l'érythème intense comme un **gros « coup de soleil »** atteignant les **parties exposées à la lumière**, c'est-à-dire les zones photo-distribuées : le visage, le décolleté, le dos des mains, la nuque, la face antérieure des jambes, la face d'extension des avant-bras par exemple...Le patient a alors une **sensation de chaleur et de brûlure pouvant aller jusqu'à l'apparition de bulles et un décollement de la peau** (desquamation).

Cet effet peut survenir même lors d'un ensoleillement minime.

La peau peut également être marquée par des petites taches brunes au niveau des zones exposées.

Les molécules principalement responsables sont :

- Les inhibiteurs de BRAF (**vemurafenib**)
- Les anti-angiogéniques (vandetanib)
- Les inhibiteurs de c-Kit (Imatinib, bosutinib...)
- Certaines chimiothérapies (**fluorouracile, capécitabine, dacarbazine...**)

ii. Les réactions photoallergiques

Elles sont **moins fréquentes** que les réactions phototoxiques. Ce sont des réactions **immunologiques** d'hypersensibilité, qui nécessitent une primo sensibilisation. Elles s'étendent sur les **zones non exposées au soleil** et apparaissent au moins 24h après l'exposition solaire.

Elles se manifestent par un eczéma prurigineux avec rarement l'apparition de bulles ou de vésicules. En cas de réactions photoallergiques répétées, une lichénification avec desquamation et épaissement de la peau peut apparaître.

Seul le flutamide peut entraîner une réaction de photoallergie, mais cela demeure très rare.

iii. L'UV-recall

Ce phénomène correspond à la réactivation d'un coup de soleil antérieur après l'injection de certaines chimiothérapies (**taxanes, méthotrexate, étoposide...**). Pour cela, il faut que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les trois jours qui précèdent la prise du médicament. Cette réaction peut persister très longtemps. Elle se manifeste par un érythème et un œdème avec une sensation de brûlure. Dans certains cas des vésicules et des lésions eczématiformes peuvent être retrouvées.

b) Conseils et prise en charge

Les mesures préventives de **protection solaire** vues précédemment seront à appliquer minutieusement.

De plus, il est de notre rôle de vérifier que le patient n'associe pas de médicaments photosensibilisants traitant d'éventuelles autres pathologies à un traitement anticancéreux ayant aussi cette propriété. On peut citer en exemple les anti- inflammatoires non stéroïdiens en usage cutané (kétoprofène, diclofenac), des diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide), des antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones) ou encore des rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine) ...

Bien que la prévention reste le meilleur moyen d'éviter une photosensibilisation, il existe quand même des traitements permettant de soulager la sensation de brûlures et de démangeaisons :

L'utilisation d'eau thermale en pulvérisation ou en compresses, d'anti-histaminiques par voie orale, et enfin l'utilisation d'un **topique** (forme IV réservée pour les cas graves) à **base de cortisone de faible intensité** (hydrocortisone 0,5 %).

4. Syndrome main pied

Le **syndrome main-pied** (51) ou **érythème acral** ou **érythrodysesthésie palmo-plantaire** est une réaction inflammatoire qui fragilise les **micro-vaisseaux des mains et des pieds**. Il débute, le plus souvent, **2 à 3 mois après le début du traitement**. Cet effet est **réversible** en 2 à 3 semaines, sans séquelle, lors de la diminution ou l'arrêt du traitement.

On décrit 3 grades de sévérité :

Tableau 13. Évaluation du syndrome main pied selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Grade II	Grade III
Modifications cutanées mineures ou dermatite (ex : érythème) sans douleur	Modifications cutanées (ex : desquamation, bulles, lésions hémorragiques, œdème) douleur sans gêne fonctionnelle associée	Lésions ulcérées associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle

a) Présentation clinique et molécules inductrices

En réalité, il existe deux types de réactions en fonction des médicaments utilisés. Il y a le « **hand-foot syndrome** » (HFS) que l'on retrouve avec les chimiothérapies cytotoxiques, et également le « **hand-foot reaction** » (HFSR) que l'on retrouve avec les thérapies ciblées.

Ces deux réactions vont avoir une **symptomatologie globale différente**. Toutefois, nous pouvons citer, pour commencer, un certain nombre de critères communs :

- Elles se localisent préférentiellement sur la **plante et/ou la paume**
- Les lésions sont **bilatérales** c'est-à-dire qu'elles concernent soit les 2 mains et/ou les 2 pieds mais pas forcément les mains et les pieds à la fois

- Elles peuvent être douloureuses et leur impact sur la qualité de vie est comparable
- Elles apparaissent au fur et à mesure des traitements : elles sont **dose dépendant**
- Elles nécessitent une prise en charge avec un accompagnement thérapeutique adapté

i. Hand-foot syndrome



Figure 31. Image de l'hand-foot syndrome

Le syndrome apparaît après les **premiers cycles de traitement**. On observera un **érythème symétrique plutôt diffus** avec **des rougeurs, un gonflement, une sécheresse de la peau et des cloques**.

Les signes fonctionnels sont d'intensité variable comprenant douleurs, brûlures, échauffement et parfois prurit.

Il peut limiter sévèrement les gestes de la vie quotidienne comme marcher, conduire, faire ses courses, écrire, s'habiller, se laver ou même imposer de rester en position allongée.

Tableau 14. Les chimiothérapies provoquant un syndrome main-pied

Chimiothérapies avec SMP fréquent	Chimiothérapies avec SMP possible
▪ Capécitabine (50%) ▪ Doxorubicine (30 à 50%) ▪ Fluorouracile ▪ Cytarabine ▪ Tégafur ▪ Docétaxel	▪ Irinotécan ▪ Hydroxyurée ▪ Méthotrexate ▪ Etoposide ▪ Cyclophosphamide ▪ Vinblastine ▪ Cisplatine ▪ Vincristine ▪ Vinorelbine

	▪ Bléomycine ▪ Paclitaxel...
--	---

Nb : Avec les taxanes on peut observer une forme inversée c'est-à-dire prédominant sur les dos des mains et ou les pieds.

ii. Hand-foot reaction



Figure 32. Images de l'hand-foot reaction

Il **débute très rapidement après le début du traitement** (dans le premier mois et parfois après les premières prises). Contrairement au syndrome main pied induit par les chimiothérapies, il est **plus localisé et prédomine très clairement sur les zones de pression et de frottement des paumes** (zone de préhension comme la pince du pouce, les articulations métacarpophalangiennes ou interphalangiennes) **et des plantes** (talons, palette métatarsienne, bords latéraux des orteils, cors aux pieds ou verrues préexistantes...).

Les lésions sont épaisses, jaunes, et forment des **plaques hyperkératosiques**, ce qui peut s'avérer douloureux notamment au niveau d'articulations portantes et interférer avec les activités quotidiennes du patient.

Nous pouvons citer les **anti VEGF** (régorafénib (60%), sorafénib (34%), sunitinib (19%), pazopanib) et les **anti HER2** (lapatinib...).

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils pour prévenir le syndrome main-pied

- Prévoir un **accompagnement podologique** avant le traitement afin d'enlever les zones hyperkératosiques (Éviction des rugosités et callosités)

- Appliquer une **crème émolliente** sur les mains et les pieds dès le début du traitement (voir la partie une sur les conseils généraux d'hydratation) sans frotter, à raison d'une fois par jour
- Éviter les **chaussettes et les gants trop serrés**
- Surélever le plus possible les jambes avec un coussin
- Porter des **chaussures larges et des chaussettes en coton**
- Porter **des gants** en coton pour les activités de la vie quotidienne (jardinage, cuisine) et des gants en latex pour la vaisselle
- **Éviter les pansements adhésifs**
- Éviter des températures extrêmes, des pressions et des frictions de la peau. On peut notamment mentionner les douches trop chaudes, la station debout et les marches prolongées, les sports de raquettes, certains instruments de musique...

ii. Conseils pour diminuer les symptômes

Des conseils peuvent être donnés pour diminuer les symptômes, notamment la douleur (52) :

- **Tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche** pendant 15 minutes environ, 2 à 3 fois par jour
- En plus de l'émollient, appliquer une **crème cicatrisante** (Cicabio[®] Bioderma, Dermalibour[®] A-derma, Cicaplast Baume B5[®] La Roche Posay, Cicalfate[®] Avene, Bariederm[®] d'Uriage...)
- **En cas d'hyperkératose**, utiliser un topique kératolytique à **base d'urée 10 ou 30%** (ex : Xerial 30[®] SVR, UreaRepairPlus[®] Eucerin, Topiderm[®] 10 % Urée, Iso- Urea[®] La Roche Posay, Kératosane 30[®] Uriage ...) ou à base **d'acide salicylique** (Akerat 10[®] de chez Avène, ou en préparation magistrale avec de la vaseline)
- En cas d'**inflammation**, utiliser un traitement topique **dermocorticoïdes** très fort (bétaméthasone Diprosone[®], Diprolène[®], clobetasol Dermoval[®]...) en occlusif.
- Garder les pieds et les mains découverts dans la mesure du possible
- Porter des chaussures ouvertes et/ou sans talon, confortables et éventuellement des semelles amortissantes (gel, silicone)
- Éviter les zones de pression
- En cas de fortes douleurs, des applications locales **d'anesthésiques locaux** (lidocaïne en patch) et la **prise orale d'antalgiques** pourront être proposés

- L'homéopathie peut être conseillée **en complément**, pour traiter les symptômes à l'aide de la souche *Sanguinaria Canadensis* 5 CH à raison de 3 granules matin et soir.

Seuls les grades 1 et 2 peuvent être pris en charge par des soins dermo-cosmétiques, un grade 3 nécessitera un rendez-vous chez l'oncologue ou le dermatologue.

Nb : La gamme Mème Cosmetics a mis en place des **gants et chaussons de soin** à taille et usage unique. Ils sont conçus pour lutter contre le dessèchement, de diminuer les sensations de brûlure et de diminuer les rougeurs. Grâce à leur système en occlusion (refermés sur les poignets et les chevilles) ils permettent de décupler l'effet hydratant du soin qu'ils contiennent. Laisser en place 30 minutes, puis après retrait, faire pénétrer l'excédent par massage. Inutile de rincer. À utiliser 1 à 2 fois par semaine.



Figure 33. Images des gants et chaussons de soin de chez Meme

5. La folliculite

La **folliculite** ou **rash acnéiforme** est caractérisée par une **éruption de papules et de pustules**, apparaissant classiquement sur le cuir chevelu, le haut du torse (disposition en V), les zones centrales du visage (front, nez, joues, sillons nasogéniens, menton), et le dos.

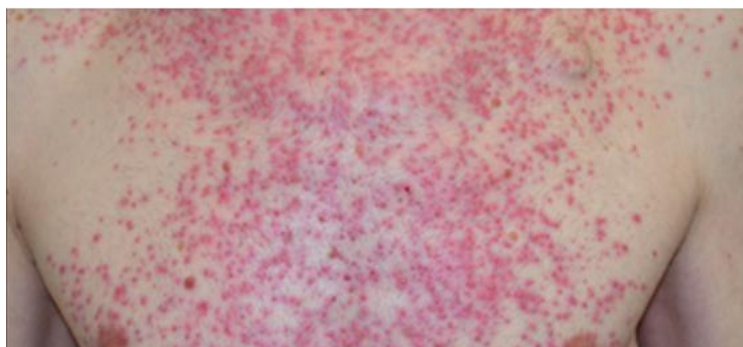


Figure 34. Image d'une folliculite du torse

On distingue 4 grades :

Tableau 15. Évaluation de la folliculite selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Papules ou pustules couvrants moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité, sans ou peu de retentissement symptomatique.	Papules ou pustules couvrants entre 10-30% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité et/ou interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne	Papules ou pustules couvrants plus de 30% de la surface corporelle associée ou non à un prurit et d'une sensibilité cutanée. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale	Papules ou pustules quelle que soit la surface corporelle atteinte associée ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée et associé à une surinfection cutanée importante qui nécessite un antibiotique IV Mise en jeu du pronostic vital

a) Molécules inductrices et présentation clinique

Elle ne s'observe (quasiment exclusivement) qu'avec les **thérapies ciblées inhibitrices du récepteur de l'EGF** (cetuximab, erlotinib, géfitinib, vandétanib, panitumumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib...), de MEK (sélumétinib, tramétinib, cobimetinib...) et moins fréquemment de mTOR (évélimus, temsirolimus...).

Nb : Le récepteur EGF est exprimé physiologiquement dans la peau principalement au niveau des **kératinocytes et des annexes**. Son inhibition thérapeutique entraîne donc une toxicité dermatologique importante par perturbation de l'homéostasie cutanée.

Plus de 90% des patients traités par ces molécules sont concernés et la sévérité des éruptions est souvent corrélée de façon positive à la réponse tumorale et donc au succès du traitement.

Les **symptômes apparaissent en général rapidement** après le début du traitement, dans le premier mois et parfois le premier jour. Les lésions ont cependant tendance à **s'atténuer progressivement et spontanément après quelques semaines ou mois**.

Le rash acnéiforme n'est pas une vraie acné. En effet, 2 éléments majeurs l'en distinguent :

- On ne note **pas de lésion rétentionnelle** caractéristique de l'acné (comédon et microkystes)
- Les patients se plaignent souvent de signes fonctionnels comme des brûlures, prurit, alors que l'acné est plus souvent **indolore**

Il faudra rassurer le patient et son entourage, sur le fait que ces lésions ne sont pas contagieuses ou ne sont pas une allergie au traitement.

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils préventifs

Appliquer les conseils généraux d'hygiène, d'hydratation, de protection solaire ou de camouflage vus dans la partie une (1. Généralités) et **éviter de toucher les lésions** et d'utiliser des **topiques comédogènes** (contenant de l'alcool, extraits de fruits ou de plantes, des huiles essentielles, rétinol, savon noir, savon de Marseille, savon d'Alep...). Les gommages seront aussi à proscrire.

ii. Traitements

Dès qu'une folliculite apparaît, il vaut mieux obtenir un avis dermatologique car le risque infectieux est important et une réévaluation du traitement doit être évoquée.

Le médecin prescrit le plus souvent des **topiques antibiotiques** à base d'érythromycine (ex : Erythrogel[®], Eryfluid[®]) ; ou dans les formes pseudo-rosacées à base plutôt de métronidazole

(Rozex[®]) ou de clindamycine (Dalacine[®]). L'antibiothérapie est associée à du **peroxyde de benzoyle** (ex : Cutacnyl[®], Curaspot[®]...) afin d'augmenter son efficacité sur les lésions inflammatoires et limiter l'apparition de résistances bactériennes.

Lorsque la folliculite atteint un grade 2 ou 3 de sévérité, le médecin prescrit **des cyclines** (ex. : doxycycline 100mg/j ou lymécycline 300mg/j) par voie orale.

Les **dermocorticoïdes** (Locapred[®], Diprosone[®]) peuvent également être utiles pour soulager le patient. On utilisera préférentiellement sur le visage des dermocorticoïdes d'activité faible à modérée (ex : Hydrocortisone, Tridesonit[®], Locapred[®]). L'application de ces derniers est à réaliser tous les jours, une à deux fois par jour.

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

Au comptoir, **le pharmacien doit penser à informer le patient des effets indésirables de ces différents traitements.**

Attention par exemple au soleil, avec les tétracyclines et les dermocorticoïdes qui sont photosensibilisants. De plus, les cyclines entraînent des troubles digestifs (nausées, vomissements, brûlures gastriques, œsophagite...) : Il faudra conseiller au patient de les prendre au cours d'un repas et au moins 2 heures avant le coucher. Elles peuvent aussi provoquer des tendinopathies, il est donc conseillé d'éviter les sports qui sollicitent trop intensément les tendons. Enfin, les cyclines favorisent aussi les vaginites à Candida, il faut y penser devant une patiente qui se présente à l'officine avec des vaginites à répétition. Concernant le peroxyde de benzoyle, il décolore les fibres textiles (draps, serviettes...) et les ongles : penser à bien se laver les mains après application.

Nb : Dans le cas de la folliculite, l'homéopathie peut être conseillée en complément, à la fois pour la prévenir et la traiter. On utilisera Rhus toxicodendron 5 CH (3 granules le matin et le midi) associé à Arsenicum iodatum 9 CH (3 granules le soir).

Tous ces traitements peuvent être prescrits une fois les symptômes apparus mais il arrive aussi qu'ils soient prescrits en préventif avant le début du traitement.

6. Xérose

La xérose cutanée désigne une peau très sèche qui tiraille. Elle s'installe de manière très progressive de façon dose-dépendante au fil des semaines qui suivent le début du traitement.

On distingue 3 stades :

Tableau 16. Évaluation de la xérose selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Grade II	Grade III
Asymptomatique (Sans érythème ni prurit). Xérose légère ou localisée <10% de surface corporelle.	Xérose moyenne <30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit. Interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne	Xérose intense ou généralisée >30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit invalidant. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

a) Molécules inductrices et présentation clinique

Les médicaments responsables sont principalement des **thérapies ciblées** telles que les **anti-EGFR** (erlotinib, gefitinib, cetuximab...) et les **inhibiteurs de mTor** (everolimus).

Au niveau clinique, la xérose se traduit par une **peau sèche, prurigineuse et squameuse** au niveau des membres (jambes, bras, mains) : c'est une "**peau qui tire**". Elle prédomine à l'extrémité des doigts, et évolue alors vers une pulpite et/ou des **fissures douloureuses** des doigts et même parfois en eczéma.

Les **muqueuses peuvent aussi être concernées** (orale, vaginale, oculaire) entraînant une gêne fonctionnelle importante (ex : gêne à la miction).



Figure 35. Image d'une xérose du dos Figure 36. Image de fissures à l'extrémité des doigts

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils préventifs

Le patient doit être éduqué concernant certaines situations ou certains facteurs favorisant à éviter :

- Le passage fréquent d'une atmosphère chaude à une atmosphère froide
- En hiver les pièces surchauffées et sèches et en été les pièces avec climatiseur puissant et atmosphère très sèche
- Les ongles trop longs
- Hygiène trop fréquente...

ii. Traitements

Le traitement de base sera l'hydratation biquotidienne avec **un émollient** que l'on peut utiliser sous occlusion. A cela peut venir s'ajouter :

- En cas d'infection, un traitement à base **d'antibiotiques locaux** (acide fusidique, mupirocine...)
- En cas d'inflammation associée, des **dermocorticoïdes à activité moyenne à forte** (valérate ou dipropionate de bétaméthasone par exemple) sur une période courte
- En cas de prurit, un **antihistaminique par voie orale** (cétirizine, loratadine)
- En cas de douleur, le **cyanoacrylate liquide** va agir comme une colle cutanée (produits médicaux de suture comme le dermabond[®], liquiband[®] ou leukosan[®])
- En cas de fissures sévères, des **pansements hydrocolloïdes** (Algoplaque[®], Comfeel[®], Duoderm[®]...) ou **des filmogels** (Urgo Crevasses[®], Urgo lèvres fendillées[®], Apaisyl Crevasses[®]...)

Des conseils adaptés aux sécheresses des muqueuses seront aussi applicables :

- Pour la sécheresse oculaire : utilisation de compresses d'eau thermale, le port de lunettes plutôt que de lentilles et les substituts lacrymaux
- Pour la sécheresse buccale : l'utilisation de gel ou de spray buccaux (salive artificielle) type aequasyl, bioextra, buccagel, elgydium clinic...

- Pour la sécheresse vaginale : utilisation de lubrifiant type hydralin, saforelle, replens, mycogyne etc)

Nb : Un apport alimentaire suffisant en acide gras et en eau pour maintenir souplesse et l'élasticité peau sera aussi important.

7. Radiodermites

La radiothérapie peut s'accompagner d'une réaction cutanée d'intensité variable que l'on appelle la **radiodermite**. Elle apparaît les jours ou semaines suivant le début de la radiothérapie.

Cela peut provoquer un **arrêt ou un décalage** des séances de radiothérapie, ce qui diminue l'efficacité thérapeutique.

Nous pouvons distinguer 4 grades.

Tableau 17. Évaluation de la radiodermite selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Commence vers la 3 ^{ème} semaine de traitement : Érythème inflammatoire léger. Peut être douloureux et/ou prurigineux. Une desquamation sèche peut s'y associer	L'érythème devient plus intense. Peut apparaître desquamation humide localisée dans les plis, avec nécrose épidermique, mise à nue progressive du derme et œdème.	Extension de la desquamation humide et de l'ulcération au-delà des plis, avec saignement lors de traumatismes minimes	Il comprend une nécrose cutanée et une ulcération de tout le derme, avec des saignements spontanés

a) Présentation clinique

On aura 2 types de radiodermites : l'aiguë et la chronique.



Figure 37. Image d'une radiodermite

i. Radiodermite aiguë

Plusieurs **facteurs de risque** peuvent favoriser la survenue d'une radiodermite aiguë :

- Le type d'irradiation
- Des facteurs radiobiologiques comprenant le volume, la dose totale d'irradiation, le fractionnement, l'utilisation de bolus, l'étalement (durée de traitement)
- La zone irradiée et la tumeur traitée
- La susceptibilité individuelle du patient (tabagisme, diabète, malnutrition, obésité, facteur génétique, maladie dermatologique sous-jacente, ...)
- La chimiothérapie radiosensibilisante associée (ce sont des chimiothérapies qui augmentent la sensibilité à la radiothérapie comme par exemple le fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide...)

La radiodermite aiguë correspond à une inflammation de l'épiderme, c'est une réaction de type **érythème solaire** pouvant laisser une pigmentation foncée.

Elle apparaît les jours ou semaines suivant le début de la radiothérapie, souvent au bout de **3 semaines** et s'observe **au moins 4 semaines au-delà de l'arrêt de la radiothérapie**.

ii. Radiodermite chronique

Elle apparaît **plusieurs mois voire plusieurs années après l'irradiation** sans lien avec la densité de la radiodermite aiguë.

A l'inverse de la radiodermite aiguë, les manifestations de la radiodermite chronique n'ont pas tendance à s'améliorer spontanément.

Les manifestations cliniques sont variées :

- Peau d'orange (complication après une irradiation du sein)
- Télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux)
- Modifications pigmentaires
- Fibrose
- Alopécie permanente
- Sécheresse cutanée
- Hypohidrose/anhidrose (52) (suite à l'endommagement des glandes sudorales)
- Cancers cutanés secondaires...

Toutes ces manifestations justifieront d'un suivi dermatologique à vie.

b) Conseils et prise en charge

i. Conseils préventifs (53):

Les conseils généraux de nettoyage, de photoprotection et d'hydratation seront à respecter minutieusement. A noter que l'application de l'émollient devra **se faire à distance de la séance de radiothérapie**. On laissera un intervalle de sécurité de **4 heures à respecter pour éviter l'effet bolus (augmentation artificielle de la dose de radiation reçue par l'épiderme)**. Avant la séance d'irradiation, la zone traitée doit être propre, sèche et dépourvue de toute substance grasseuse et/ou d'humidité (transpiration excessive).

Tableau 18. Conseils préventifs à appliquer pour la radiodermite

A faire	A éviter
Porter des vêtements amples et confortables (coton, lin, fibres de bambou)	Vêtements synthétiques et trop serrés
Utiliser un déodorant sans aluminium et sans alcool	Soutien-gorge avec armature
Vaporiser une eau thermale apaisante après la séance (elle peut être mise au réfrigérateur pour un effet encore plus apaisant) directement sur la peau ou sur une compresse imbibée	Application de produits irritants (alcool, parfum, Savon d'Alep, Savon de Marseille, menthol, lanoline, extraits de plante, Savon noir, huiles essentielles...)
Dépister les facteurs de risque : diabète, tabac et nutrition...	Le rasage, sinon privilégier le

Lors de la toilette et de l'hydratation faire attention à ne pas effacer les marques faites au feutre nécessaires au bon repositionnement sous l'accélérateur de la radiothérapie Homéopathies en préventif : Apis melifica 15CH, Belladonna 9CH, Hypericum perforatum 15CH, Radium bromatum 15CH, Fluoricum acidum 15CH à la posologie de cinq granules trois fois par jour.	rasoir électrique Ne pas frotter, gratter ou appliquer de sparadrap sur la zone irradiées Les piscines chlorées, les saunas, les hammams Les gommages
---	---

Ces mesures préventives doivent être **poursuivies au moins 4 semaines après l'arrêt de la radiothérapie.**

ii. Traitements :

En cas d'inflammation douloureuse (grade 1), des **corticoïdes locaux** d'activité moyenne à forte (ex : bétaméthasone) sur une courte durée sont souvent prescrits. De plus, ils peuvent être parfois recommandés en préventif afin de limiter de façon prophylactique le prurit et la sensation de brûlure. **Ils sont contre-indiqués en cas de lésions ulcérées ou surinfectées.**

En cas de radiodermites exsudatives (grade 2 ou 3) on peut utiliser **des lotions asséchantes** pour assurer une bonne cicatrisation, souvent utiles au niveau des plis cutanés, notamment le creux axillaire ou le sillon sous-mammaire (ex : Cicalfate[®] lotion, Cytélium[®] lotion...). Ne pas utiliser l'éosine comme solution asséchante car de par sa couleur rouge elle peut gêner l'examen clinique cutané. Nous pouvons aussi utiliser des **pansements hydrocolloïdes ou hydrogel** (ex : hydrosorb[®]) qui vont permettre de contrôler les sécrétions de la blessure, la douleur, la contamination extérieure et permettre de maintenir un milieu humide pour favoriser la cicatrisation.

En cas d'infection, traitement **antibiotique local** pourra être prescrit (ex : Fucidine[®], Flammazine[®]...).

Nb : Dans le cas des télangiectasies une prise en charge esthétique par laser vasculaire pourra être proposée.

V. MISE EN PLACE DE FICHES CONSEILS A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Au vu de mes échanges avec mes confrères dans les différentes officines où j'ai pu travailler, il semblerait que nous ne soyons pas assez formés sur la prise en charge de ces effets indésirables à l'officine.

En effet notre métier (54) et nos différentes missions sont en **perpétuelle évolutions**, nos connaissances doivent donc être mises à jour.

De par la délivrance de plus en plus importante d'anticancéreux en ville, les patients sont rendus plus autonomes, ils sont donc de plus en plus amenés à en parler aux acteurs de santé de proximité : les pharmaciens. Il faut alors que nous soyons armés afin de répondre aux questionnements des patients.

J'ai donc décidé de mettre à disposition des **fiches conseils à la prévention des effets indésirables dermatologiques** pour permettre au pharmacien d'appréhender ces effets indésirables. Je pense ensuite les distribuer par moi-même, par le biais des grossistes, par le syndicat dans les diverses officines et éventuellement contacter Omédit Centre Val de Loire pour que ces fiches soient disponibles en ligne et téléchargeables pour tous les professionnels de l'officine et intégrées à la newsletter.

Les objectifs de ces fiches sont :

- Favoriser la **communication interprofessionnelle** (Évaluer le niveau de gravité de l'effet indésirable identifié et être capable d'orienter le patient quand cela est nécessaire vers un dermatologue, oncologue, socio-esthéticienne...)
- Améliorer la prise en charge des effets indésirables cutanées du patient (**dépistage, prévention, apporter des conseils** adaptés en fonction des gammes disponibles à l'officine)
- Ancrer le pharmacien dans le parcours de soin
- Fluidifier la délivrance au comptoir
- D'assurer l'**observance** du patient
- D'harmoniser les connaissances au sein de l'équipe officinale
- Améliorer la qualité de vie des patients

Mon but était que ces fiches soient **les plus lisibles et synthétiques** possible (une page en format A4) afin de s'en imprégner rapidement au comptoir. Elles peuvent aussi servir de support lors d'entretiens pharmaceutiques oncologiques en officine.

On compte 8 fiches :

- L'alopécie
- L'onychopathie
- Les cicatrices
- Le syndrome main-pied
- La xérose
- Le rash acnéiforme
- La radiodermite
- La photosensibilisation.

Elles sont visualisables dans les annexes de la thèse.

VI. CONCLUSION

D'ici 2025, la proportion de traitements médicamenteux par voie orale délivrés à l'officine devrait passer de 25 à 50%. Les patients seront de plus en plus autonomes et pourront se soigner de chez eux.

De par sa proximité et sa relation de confiance avec ses patients, le pharmacien doit s'inscrire dans une véritable démarche d'écoute et d'aide que ce soit dans la dispensation, l'observance et l'accompagnement de la maladie. Pour cela une consolidation et une actualisation perpétuelle de ces connaissances doivent être mises en place notamment grâce à des formations ou encore des outils d'aide afin de répondre au mieux aux interrogations des patients.

De plus tout le monde a dû se mettre au diapason pour nous faciliter la prise en charge de ces patients à l'officine. En effet, les gammes de dermocosmétiques ont dû aussi évoluer pour une meilleure prise en charge des effets indésirables dermatologiques de ces patients traités pour le cancer (Gamme Môme, Gamme Bioderma Secure®...). Certaines de ces gammes proposent aussi des cures thermales post-cancer, qui s'avèrent bénéfiques aussi bien pour le soulagement des symptômes physiques mais aussi psychologiques (Cure thermale La Roche Posay, Cure Thermale Uriage, Cure Thermale Avène...).

Meilleure est la prise en charge, meilleures sont l'observance et le bien-être du patient, meilleures sont les chances de guérison.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dermographie | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/06-alpesmaritimes/activites-et-soins-de-support/dermographie>
2. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
3. Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
4. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) - Troubles cutanés. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/hypersensibilité-et-troubles-cutanés-inflammatoires/syndrome-de-stevens-johnson-ssj-et-nécrolyse-épidermique-toxique-net-ou-syndrome-de-lyell>
5. Allée J. Parcours de soins de la patiente atteinte du cancer du sein : implication du pharmacien d'officine dans les soins de support. Pharm Université de Montpellier 16 déc 2022;167.
6. A quoi servent les soins de support ? - Qualité de vie [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>
7. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
8. Comprendre sa peau : connaître et entretenir sa peau [Internet]. Veld's. 2019 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://velds.com/conseils-beaute/comprendre-sa-peau-la-structure-et-le-role-de-la-peau/>
9. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. médecine/sciences. 1 févr 2006;22(2):131-7.
10. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2016 [cité 16 oct 2024]. Peau - Anatomie, Maladies, Douleurs, Physiologie. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=peau>
11. Yousef H, Alhadj M, Fakoya AO, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
12. Structure de la peau | Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite | Marie-France Bru-Daprés.
13. Bino S del. Relation entre la pigmentation constitutive de la peau et la réponse aux expositions ultraviolettes [Internet] [phdthesis]. Sorbonne Université; 2021 [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03853482>
14. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 16 oct 2024]. La jonction dermo-épidermique. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
15. Shakebiz. CHU de Nice. CHU de Nice; 2018 [cité 18 oct 2024]. Extranet. Disponible sur: <https://www.chu-nice.fr/extranet>
16. chimie1 [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <http://technocoiff.chez.com/technocoiff/biologie/bio5.htm>
17. Le Colley: Génétique des couleurs du Colley - Collie coat color [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: http://www.collie-online.com/colley/couleur/couleur_1.php
18. 12-fonction-sudorale.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/12-fonction-sudorale.pdf>

19. Larousse É. Structure d'un poil – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Structure_dun_poil/1002009
20. Vulgaris-medical [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Phanères - Symptômes, Causes et traitements. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/phaneres>
21. Ongle : rôle, schéma anatomique, couleur, maladies [Internet]. 2023 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2553616-ongle-anatomie-schema-role-couleur-maladies-pousse/>
22. Qu'est-ce Qu'un Cancer ? - Dr KARA-ZAITRI M.A [Internet]. 2021 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.dr-karazaitri-ma.net/pour-les-patientes/quest-ce-quun-cancer/>
23. Solange Liozon et Stéphanie Satger-Apack. In : Conseiller et accompagner le patient en oncologie.
24. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Développement et propagation du cancer - Cancer. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/présentation-des-cancers/développement-et-propagation-du-cancer>
25. Paleyrie S. Le cancer à l'officine : connaissances nécessaires au pharmacien pour participer activement à la prise en charge du patient atteint de cancer [Internet]. Pharm Limoges; 2014 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-47109>
26. La chirurgie | HPM Cancérologie Lille [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.cancerologie-lille.com/les-traitements/la-chirurgie/>
27. Les principes de la radiothérapie | IRSN [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/principes-radiotherapie>
28. Radiothérapie externe - Radiothérapie [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Radiotherapie-externe>
29. 05-Le-Traitement-Par-L-iode-Radioactif-copyright.png 705 × 1 000 pixels [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/var/inca/storage/images/media/images/00-illustrations-contenu/00-guides-patients/thyroide/05-le-traitement-par-l-iode-radioactif-copyright/4683534-1-fre-FR/05-Le-Traitement-Par-L-iode-Radioactif-copyright.png>
30. Mahieu J. Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel. Pharm Université de Rouen, 2019.
31. Roselyne Boulieu, Jean-François Charbonnel, Juliette Dumont, Evelyne Vallet. In Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine.
32. Albin N. la « chimiothérapie anticancéreuse ».
33. Wilkinson AN, Sumar N. Principes de base de la chimiothérapie à l'intention des médecins de famille. Can Fam Physician. janv 2022;68(1):e5.
34. Nos médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/solutions/pharma/>
35. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Syndromes de l'intervalle QT long - Troubles cardiaques et vasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/troubles-du-rythme-cardiaque/syndromes-de-l-intervalle-qt-long>
36. De Carvalho Semedo N, Gomes Dos Santos M, Kneuss A. Le vécu de l'alopecie chimio-induite chez les femmes : les comprendre pour les soigner. 2020 [cité 17 oct 2024]; Disponible sur: <https://sonar.ch/global/documents/315493>

37. Traitements du cancer et chute des cheveux - Ref : BROALO09 [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Traitements-du-cancer-et-chute-des-cheveux>
38. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2019 [cité 18 oct 2024]. Perte de poils et de cheveux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/hair-loss>
39. Elsan [Internet]. [cité 17 oct 2024]. La pelade - Symptômes et traitements. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-de-la-peau/pelade-definition-symptomes-traitements>
40. Wairy A, Lohézic- Le Dévéhat F, Brandhonneur N. Produits dermo-cosmétiques et traitements anticancéreux. Actual Pharm. nov 2021;60(610):42-6.
41. Garde tes cheveux [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Accueil | Fondation Garde tes cheveux. Disponible sur: <https://gardetescheveux.org/>
42. Un casque réfrigérant pour réduire la chute des cheveux — Le blog du Groupe Sein CHL [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.cancerseinchl.lu/groupe-sein-chl/2024/2/19/un-casque-refrigerant-pour-reduire-la-chute-des-cheveux>
43. Piérard-Franchimont C, Lesuisse M, Piérard GE. LA DERMOCOSMÉTIQUE EN APPUI DE TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES CIBLÉS. Rev Med Liège.
44. Le Silicium organique, l'arme secrète pour renforcer vos ongles et vos cheveux ! [Internet]. MÊME. 2024 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/blog/le-silicium-organique-larme-secrete-pour-renforcer-vos-ongles-et-vos-cheveux/>
45. Kollros M. Dermocosmétologie à l'officine : conseils et prévention.
46. Orthonyxie Bourg-la-Reine – Ongle incarné traitement L'Hay-les-Roses [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.pedicure-podologue-devinast.fr/orthonyxie.php>
47. Guile Penazzi et Angela Noviollo. In Beauty Book Sandoz.
48. Appui et expertise en cancérologie - OncoPaca-Corse [Internet]. 2023 [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.oncopacacorse.org/>
49. print PF digital finger. Xérose Cutanée, Peau très Sèche: cause & solution | A-DERMA [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.aderma.fr/fr-fr/conseils-d-experts/demangeaisons-de-la-peau/xerose-cutanee-peau-tres-seche>
50. Roche | Syndrome main-pied - Effets secondaires des traitements du cancer [Internet]. [cité 2 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/syndrome-main-pied-cancer>
51. Elsan [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Anhidrose. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/glossaire-medical/dermatologie/hypohidrose>
52. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 1 nov 2024]. Les anticancéreux - Le Moniteur des Pharmacies n° 3407 du 05/03/2022 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3407/les-anticancereux.html>
53. Dumont H. Relation patient cancéreux et pharmacien d'officine : enquête auprès de l'équipe officinale portant sur la place de la dermocosmétique dans l'accompagnement. Pharma Université Clermont Auvergne 19 nov 2020;88.

ANNEXES :

Annexe 1 : Fiche conseil sur l'alopecie



L'alopecie



Définition

Chute progressive des cheveux, des cils et des sourcils
Peut être **totale ou partielle**
Généralement **réversible** à l'arrêt du traitement

Avec les chimiothérapies cytotoxiques	Majorité des alopecies ++ Commence 2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie , mais parfois dès la première séance. La fréquence de la perte est fonction de la molécule utilisée. Repousse dans les 3 à 6 mois Exemples: Taxanes ++, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, irinotécan, épiburicine, topotécan, vincristine, bléomycine, fluorouracile, méthotrexate...
Avec les thérapies ciblées	Moins fréquent, voire exceptionnel. La chute des cheveux survient plus tardivement après 3 à 4 mois de traitement , et elle est le plus souvent partielle (sur les golfes temporaux et sur le vertex mimant une alopecie androgénique) Exemples: afatinib, géfitinib, lapatinib, erlotinib, cétuximab, panitumumab....
Avec l'hormonothérapie	La chute de cheveux est surtout observée avec le létrazole (Femara®) . Les cheveux sont clairsemés.
Avec l'immunothérapie	Avec les interférons alpha et bêta: aspect cheveux modifiés (défrisement, blanchiment) Avec anticorps CTLA-4: pelade/dépigmentation
Avec la radiothérapie	Seulement au niveau de la zone irradiée . Plus ou moins réversible , selon la dose d'irradiation subie Alopecie permanente est possible au-delà d'une dose d'irradiation de 35 grays

Prévention

Utiliser un **shampooing doux apaisant** (Même, Ducray, Klorane...) et se laver les cheveux la **vieille du traitement et 3 à 8 jours après le traitement**

Laisser sécher à l'air libre et les brosser avec une brosse douce

En cas de démangeaison, faire **automassage avec huile sèche** (amande douce, ricin, argan, jojoba, huile de soin ou brume de Même...) de façon circulaire

Photoprotection

Ces conseils doivent être appliqués toute la durée du traitement et **durant les 6 mois** post traitement

Eviter les **agressions chimiques** (teinture, permanente....) et **mécaniques** (brushing, lissage, brossage énergétique...)

Ne pas frotter les cheveux

Casque réfrigérant

Provoque une **vasoconstriction** des vaisseaux du cuir chevelu.

Le poser 10 minutes avant le début de la perfusion sur cheveux mouillés, le changer très régulièrement (tous les quarts d'heure environ) afin de rester bien froid tout au long de la perfusion puis retirer 30 minutes après la fin de la perfusion.

Prothèse capillaire

Turban, foulard, chapeau, prothèse capillaire...Il existe de très large gamme de prothèse en cheveux synthétiques ou naturels. 125 euros de prise en charge par assurance maladie

Une liste des perruquiers agréés est disponible sur le site e-cancer: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Magasins-de-perruques/Carte-des-perruquiers>

La coupe courte

Retarde la chute de quelques jours
Augmente l'efficacité du casque réfrigérant, s'il est utilisé
Anticipe et facilite la chute, car la coupe courte peut constituer une sorte d'étape intermédiaire.

Annexe 2 : Fiche conseil sur les onychopathies



Onychopathies

Peut aussi bien toucher les ongles des pieds que ceux des mains, de façon isolée ou totale.

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

Cette toxicité est **transitoire mais peut persister 6 mois** après l'apparition des troubles pour les doigts, et **12 à 18 mois pour les orteils**, c'est-à-dire le temps de la croissance d'un ongle dans sa totalité.



L'onycholyse

Décollement progressif du bord distal de la tablette unguéale, donnant souvent une coloration blanche à la partie décollée de l'ongle. Ce décollement peut être plus ou moins étendu par rapport au lit de l'ongle sous-jacent et entraîner la chute de l'ongle. Concerne plusieurs ongles et prédomine le plus souvent au niveau des **mains**. L'onycholyse peut être associée à des hématomes sous-unguéaux, souvent surinfecté avec abcès. Un écoulement séreux ou purulent peut être présent.

Exemples: **taxanes +++**, inhibiteurs mTor, inhibiteurs MEK, anti-EGFR

Paronychies et granulomes pyogéniques

Inflammation du tissu qui entoure l'ongle, ressemble à ongle incarné associé ou non avec un écoulement.

Gros orteil ++ mais tous les doigts et orteils peuvent être concernés.

Progressivement les lésions peuvent évoluer vers la formation de **granulomes pyogéniques** = bourgeons vasculaires et charnus qui se développe sur les bords latéraux des ongles. Ces tumeurs induites, bénignes, peuvent saigner facilement et inquiéter le patient.

Exemples: surtout thérapies ciblées **anti-EGFR+++**

Traitements



Bracelets ou de gants réfrigérés permet de limiter leur apparition.

En cas d'écoulement purulent : **traitement antiseptique et/ou antibiotique**

En cas d'abcès ou d'hématomes sous-unguéaux : découpage adapté de la tablette doit être réalisé avec évacuation et/ou drainage et antiseptie locale.

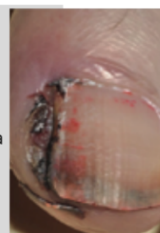
Traitement

traitement topique par **dermocorticoïde** fort sous occlusion: clobetasol.

Des **bains de pied ou de doigt** avec du Dakin® dilué, de l'Hexomédine® ou de la Bétadine Scrub® peuvent être conseillés, de la Bétadine® dermique en solution peut être appliquée à l'aide d'une compresse +/- antibiothérapie

Des mesures podologiques peuvent être utiles pour « lever » l'incarnation de la tablette unguéale (méthode de l'orthonyxie : mise en place d'une orthèse unguéale à l'aide d'un fil en titane).

Une prise en charge chirurgicale pour le granulome pyogénique



Prévention

Ces conseils doivent être appliqués jusqu'à la repousse complète des ongles

Couper les cuticules (plutôt les repousser doucement)

Se ronger les ongles

Porter de faux ongles

Pratiquer une activité physique qui peut entraîner des traumatismes des pieds

Porter des chaussures trop serrées, non confortables



Vernis à appliquer notamment la veille du traitement : appliquer 2 couches de base au **silicium** + éventuellement 2 couches de vernis foncé opaque + 2 couches top coat
Exemples: Poderm, Evonail, Même, Eye care, Tolérane LRP, Ecrinal...) + utiliser dissolvant sans acétone

Prise en charge par un pédicure-podologue

Couper les ongles courts

Porter des gants : en hiver, pour jardiner, faire la vaisselle ou d'autres travaux ménagers

Masser 2 fois/j les cuticules et les ongles avec une huile protectrice (huile ricin, soin ongle Même...) et/ou soins émollients (Cicaléine, Via Nails, Ozalys, Eye care...)

Tremper ses mains et ses pieds dans une bassine d'eau froide





Cicatrices

La cicatrisation permet de restaurer l'intégrité de la barrière cutanée en reconstruisant un néo-tissu aboutissant à une cicatrice. Après la chirurgie, l'aspect de la cicatrice évolue jusqu'à se stabiliser et atteindre sa maturité. **En l'absence de complication, l'apparence de la cicatrice devient définitive entre 18 et 24 mois**

Routine de soin

1 Préparer la zone

Avec des mains bien propres, nettoyer la cicatrice à **l'eau et avec un gel lavant assainissant et apaisant** au pH physiologique de la peau (proche de 5,5). Le **zinc** est un très bon assainissant.

Exemples : Cicaplast lavant B5 de chez La Roche Posay, Dermalibour cica+® gel moussant de chez A-Derma, Cicavit® gel moussant de chez SVR, Bioderma Cicabio baume lavant®

2 Réparation épidermique après la fermeture de la cicatrice

En cas de zone trop douloureuse au toucher et/ou difficile d'accès, on peut appliquer un **spray réparateur, apaisant et cicatrisant** comme Serozinc® spray assainissant de La Roche Posay, Dermalibour® de chez A-derma, Aquaphor® d'Eucerin, Cicaplast spray® de la Roche Posay, Cicalfate® spray d'Avène...

Sinon, il est recommandé de pratiquer **l'automassage** à l'aide d'un **baume réparateur épidermique sans parfum** (ex : Cicaplast Baume b5® La Roche Posay, cicabio® Bioderma, Cicalfate® Avène, Dermalibour® A-derma, le baume hydratant de chez Cerave®...) ou éventuellement une **huile végétale** comme celles de jojoba ou d'amande douce additionnée à quelques gouttes de vitamine E.

Dans tous les cas, ne jamais masser à cicatrice à sec et gratter les croûtes.

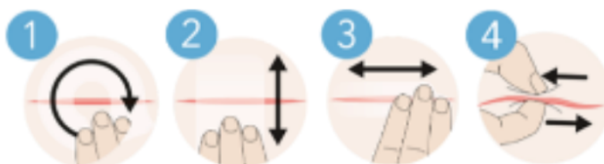
Pour la réalisation de l'automassage selon le schéma suivant : Le faire avec la main entière (2-3 doigts quand la cicatrice est petite). Appuyer sur la cicatrice pour faire des **petits cercles** ; continuer en faisant la même chose de **gauche à droite et de droite à gauche**, enfin placer les doigts de chaque côté de la cicatrice et la soulever doucement pour tenter de décoller la peau des tissus et des muscles. A réaliser après accord du chirurgien ou de l'oncologue spécialisé, à raison d'une fois par jour, pendant 10 minutes

3 Photoprotection en cas d'exposition à la lumière

Protéger la cicatrice pendant au moins **deux ans** à l'aide de produits d'un **SPF 50 minimum** en vue d'éviter l'hyperpigmentation.

Exemples: Gamme photoderm® de chez Bioderma®, Anthelios® de chez La Roche Posay, Sun secure® de chez SVR, sunsimed® de chez Avène

En cas de **gonflement, de rougeur ou de pu** le patient doit consulter son médecin ou son dermatologue car cela peut être un signe d'infection



Annexe 4 : Fiche conseil sur la photosensibilisation



Photosensibilisation



Définition

Hypersensibilité des patients à la lumière

Évaluation de la photosensibilité selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Erythème non douloureux
Grade II	Erythème douloureux
Grade III	Erythème bulbeux
Grade IV	Mettant en jeu le pronostic vital
Grade V	Décès

Réactions phototoxiques

Réactions aux UVA

Majorité des cas +++.

Apparaît dans les **minutes/les heures** suivant l'exposition solaire.

Erythème **intense gros « coup de soleil »** atteignant les parties exposées à la lumière.

Sensation de chaleur et de brûlure pouvant aller jusqu'à l'apparition de bulles et un décollement de la peau (desquamation).

Parfois petites taches brunes au niveau des zones exposées.

Exemples : inhibiteurs BRAF, anti-angiogéniques, inhibiteurs c-Kit, certaines chimio (5FU, capécitabine, dacarbazine...).

Prise en charge

Réactions photoallergiques

Rares

Réactions immunologiques d'hypersensibilité, qui nécessitent une primo sensibilisation. Elles s'étendent sur les zones **non exposées au soleil** et apparaissent au moins de 24h après l'exposition solaire. Elles se manifestent par un **eczéma prurigineux avec rarement l'apparition de bulles ou vésicules**. En cas de réaction photoallergique répétées, une lichénification avec desquamation et épaissement de la peau peuvent apparaître.

Exemple : Flutamide uniquement

Photoprotection SPF 50+ anti UVA et UVB (Gamme photoderm® de chez Bioderma®, Anthelios® de chez La Roche Posay, Sun secure® de chez SVR, sunsmed® de chez Avène...) à renouveler toutes les 2h. Eviter expo entre 12h-16h. Port de vêtements photoprotecteurs



Association avec autres médicaments photosensibilisants : anti-inflammatoires non stéroïdiens en usage cutané (kétoprofène, diclofenac), des diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide), des antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones) ou encore des rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine) ...

Soulager la sensation de brûlures et de démangeaisons : L'utilisation **d'eau thermale en pulvérisation** ou en compresses, **d'anti-histaminiques** par voie orale, et enfin l'utilisation d'un **topique** (forme IV réservée pour les cas graves) à base de **cortisone** de faible intensité (hydrocortisone 0,5 %).

L'UV recall

Réactivation d'un coup de soleil antérieur

après l'injection de certaines chimiothérapie (**taxanes, méthotrexate, étoposide...**). Pour cela, il faut que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les **trois jours** qui précèdent la prise du médicament.

Erythème et un œdème avec une sensation de brûlure.

Dans certains cas des vésicules et des lésions eczématiformes peuvent être retrouvées.

Cette réaction peut persister très longtemps.

Annexe 5 : Fiche conseil sur le syndrome main-pied



Syndrome main-pied

Définition

Réaction inflammatoire qui **fragilisent les micro-vaisseaux des mains et des pieds**.
Commence **2 à 3 mois** après le début du traitement. **Réversible en 2 à 3 semaines, sans séquelles, lors de la diminution ou l'arrêt du traitement.**

Évaluation du syndrome main pied selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Modifications cutanées mineures ou dermatite (ex : érythème) sans douleur
Grade II	Modifications cutanées (ex : desquamation, bulles, lésions hémorragiques, œdème) douleur sans gêne fonctionnelle associée
Grade III	Lésions ulcérées associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle

Hand-foot syndrome



Apparaît après les premiers cycles de traitement. On observe un érythème symétrique plutôt diffus avec des rougeurs, un gonflement, une sécheresse de la peau et des cloques + douleurs, brûlures, échauffement est parfois prurit.

Il peut limiter sévèrement les gestes de la vie quotidienne comme marcher, conduire, faire ses courses, écrire, s'habiller, se laver ou même imposer de rester en position allongée.

Exemples: **Chimiothérapies (capécitabine, doxorubicin, fluorouracile...)**

Critères communs

Se localisent préférentiellement sur la **plante et/ou la paume**

Lésions **bilatérales**

Peuvent être douloureux et leur impact sur la qualité de vie est comparable

Dose dépendant

Nécessitent une prise en charge avec un accompagnement thérapeutique adapté



Hand-foot reaction

Début dans le **premier mois** et parfois après les premières prises.

Localisé et prédomine sur les zones de pression et de frottement des paumes et des plantes.

Les lésions sont **épaisses, jaunes, et forment des plaques hyperkératosiques. Douloureuses.**

Exemples: **Les thérapies ciblées** : les anti VEGF (régorafénib (60%), sorafenib (34%), sunitinib (19%), pazopanib) et les anti HER2

Prévention

RDV **podologue** avant le traitement afin d'enlever les zones hyperkératosiques

Crème émolliente sur les mains et les pieds dès le début du traitement sans frotter, à raison d'une **fois par jour** (Xeracalm AD® d'Avène, Lipikar AP+® de la Roche Posay, Exomega control® ou Dermalibour® A-derma, Xemose® de chez Uriage, Atoderm intense® Bioderma...)

Éviter les chaussettes et les gants trop serrés

Surélever le plus possible les jambes avec un coussin

Porter des chaussures larges et des chaussettes en coton

Porter des gants en coton pour les activités de la vie quotidienne (jardinage, cuisine) et des gants en latex pour la vaisselle

Éviter les pansements adhésifs

Éviter des températures extrêmes, des pressions et des frictions de la peau.

Traitements

Tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche pendant **15 minutes environ, 2 à 3 fois par jour**

En plus de l'émollient, appliquer une **crème cicatrisante** (Cicabio® Bioderma, Dermalibour® A-derma, Cicaplast Baume B5® La Roche Posay, Cicalfate® Avène, Bariederm® d'Uriage...)

En cas d'hyperkératose, utiliser un **topique kératolytique** à base d'urée 10 ou 30% (ex : Xerial 30® SVR, UreaRepairPlus® Eucerin, Topiderm® 10 % Urée, Iso- Urea® La Roche Posay, Kératosane 30® Uriage ...) ou à base d'acide salicylique (Akerat 10® de chez Avène, ou en préparation magistrale avec de la vaseline)

En cas d'inflammation, utiliser un traitement **topique dermocorticoïdes** très fort (bétaméthasone Diprosone®, Diprolène®, clobetasol Dermoval®...) en occlusif.

Garder les pieds et les mains découverts dans la mesure du possible

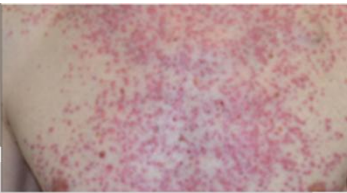
Porter des chaussures ouvertes et/ou sans talon, confortables et éventuellement des semelles amortissantes (gel, silicone)

En cas de fortes douleurs, des applications locales **d'anesthésiques locaux** (lidocaïne en patch) et la prise orale **d'antalgiques**

Annexe 6 : Fiche conseil sur la folliculite



Folliculite



= **rash acnéiforme**
Eruption de **papules et de pustules**, apparaissant sur le cuir chevelu, le haut du torse (disposition en V), les zones centrales du visage (front, nez, joues, sillons nasogéniens, menton), et le dos

Touche 90% des patients traités par thérapies ciblées; inhibiteurs du récepteur EGF, de MEK et moins fréquemment de mTOR

Symptômes apparaissent dans le **premier mois est parfois premier jour**. S'atténue progressivement et spontanément après **quelques semaines ou mois**.

Le rash acnéiforme n'est **pas une vraie acné** car

- **pas de lésion rétentionnelle** caractéristique de l'acné (comédon et microkystes)
- patients ici ont des **brûlures, prurit**, alors que l'acné est plus souvent indolore

Définition

Évaluation de la folliculite selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Papules ou pustules couvrants moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité, sans ou peu de retentissement symptomatique
Grade II	Papules ou pustules couvrants entre 10-30% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité et/ou interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne
Grade III	Papules ou pustules couvrants plus de 30% de la surface corporelle associée ou non à un prurit et d'une sensibilité cutanée. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale
Grade IV	Papules ou pustules quelle que soit la surface corporelle atteinte associée ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée et associé à une surinfection cutanée importante qui nécessite un antibiotique IV Mise en jeu du pronostic vital

Prévention

Ne pas toucher lésions, ne pas faire de gommage, ne pas utiliser topiques comédogènes (alcool, extraits fruits ou plantes, huiles essentielles, rétinol...)

- Hygiène**
 - Corps : Produits surgras sans savon ou pains dermatologiques (huile lavante de chez Mème cosmetic, Atoderm® Bioderma, Xemose® Uriage, Topialyse® SVR, Dexeryl essentiel, Exomega control® A-derma, Xeracalm AD® Avène...)
 - Visage : démaquillage avec mousse, huile, ou lait (La pommade démaquillante de chez Mème, le baume démaquillant Sensifine® SVR, Tolériane® fluide démaquillant® La Roche Posay, Créaline gel moussant® de chez Bioderma...)
- Hydratation**
 - Corps: 1 à 2 fois par jour avec émollient en baume (Xeracalm AD® d'Avène, Lipikar AP+® de la Roche Posay, Exomega control® ou Dermalibour® A-derma, Xemose® de chez Uriage, Atoderm intense® Bioderma...).
 - Visage: crèmes ou des émulsions fluides hydratantes non comédogènes et sans parfum (Tolérance control® Avène, Tolériane Ultra® de chez La Roche Posay, crème pour le visage de chez Mème...).
- Photoprotection** SPF50+ Anti UVA UVB (Gamme photoderm® de chez Bioderma®, Anthelios® de chez La Roche Posay, Sun secure® de chez SVR, sunsmed® de chez Avène...)
- Maquillage médical** : produits non comédogènes (ex: Couvrance® de chez Avène, Tolériane® de chez La Roche Posay, la gamme Mème Cosmetics, Roseliane® de chez Uriage, Eye care...) + hygiène des pinceaux

Traitement

Toujours prendre avis dermato.

Topiques antibiotiques à base d'érythromycine (ex : Erythrogel®, Eryfluid®) ; ou dans les formes pseudo-rosacées à base plutôt de métronidazole (Rozex®) ou de clindamycine (Dalacine®). L'antibiothérapie est **associée à du peroxyde de benzoyle** (ex : Cutacnyl®, Curaspot®...)

Au stade grade 2 ou 3 de sévérité, introduction **cyclines** (ex. : doxycycline 100mg/j ou lymécycline 300mg/j) par voie orale.

+/- si douleur **Dermocorticoïdes** pour le corps (Locapred®, Diprosone®) et visage (ex : Hydrocortisone, Tridesonit®, Locapred®) avec une à deux applications par jour .

+/- si prurit, un **antihistaminique** de deuxième génération peut être proposé (desloratadine 5 mg, levocétirizine 5 mg...).

informer patients des effets indésirables de ces différents traitements.

Annexe 7 : fiche conseil sur la xérose



Xérose

Définition

S'installe de manière **très progressive** de façon **dose-dépendante** au fil des semaines qui suivent le début du traitement.

Thérapies ciblées telles que les anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, cetuximab...) et les **inhibiteurs de mTor** (everolimus).

Peau sèche, prurigineuse et squameuse au niveau des membres (jambes, bras, mains) : c'est une "**peau qui tire**". Elle prédomine à l'extrémité des doigts, et évolue alors vers une **pulpite et/ou des fissures** douloureuses des doigts et même parfois en **eczéma**.

Les **muqueuses** peuvent aussi être concernées (orale, vaginale, oculaire) entraînant une gêne fonctionnelle importante (ex : gêne à la miction).



Évaluation de la xérose selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Asymptomatique (Sans érythème ni prurit). Xérose légère ou localisée <10% de surface corporelle.
Grade II	Xérose moyenne <30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit . Interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne
Grade III	Xérose intense ou généralisée >30% de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit invalidant. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Prévention

Le patient doit être éduqué concernant certaines situations ou facteurs favorisants à éviter :

- Le passage fréquent d'une atmosphère chaude à une atmosphère froide
- En hiver les pièces surchauffées et sèches et en été les pièces avec climatiseur puissant et atmosphère très sèche
- Les ongles trop longs
- Hygiène trop fréquente...

Un apport alimentaire suffisant en **acide gras** et en **eau** pour maintenir souplesse et l'élasticité de la peau sera aussi important.

Traitements

Hydratation biquotidienne avec un émollient (Xeracalm AD® d'Avène, Lipikar AP+® de la Roche Posay, Exomega control® ou Dermalibour® A-derma, Xemose® de chez Uriage, Atoderm intense® Bioderma...) +

- En cas d'infection, un traitement à base **d'antibiotiques locaux** (acide fusidique, mupirocine...)
- En cas d'inflammation associée, des **dermocorticoïdes à activité moyenne à forte** (valérate ou dipropionate de bétaméthasone par exemple) sur une période courte
- En cas de prurit, un **antihistaminique** par voie orale (cétirizine, loratadine)
- En cas de douleur, le **cyanoacrylate liquide** va agir comme une colle cutanée (produits médicaux de suture comme le dermabond® liquiband® ou leukosan®)
- En cas de fissures sévères, des **pansements hydrocolloïdes** (Algoplaque®, Comfeel®, Duoderm®...) ou **des filmogels** (Urgo Crevasses®, Urgo lèvres fendillées®, Apaisyl Crevasses®...)

Des conseils adaptés aux sécheresses des muqueuses seront aussi applicables :

- Pour la sécheresse oculaire : utilisation de compresses d'eau thermale, le port de lunette plutôt que de lentille et les substituts lacrymaux
- Pour la sécheresse buccale : l'utilisation de gel ou de spray buccaux (salive artificielle) type aequasyl, bioextra, buccagel, elgydium clinic...
- Pour la sécheresse vaginale : utilisation de lubrifiant type hydralin, saforelle, replens, mycogyne etc)

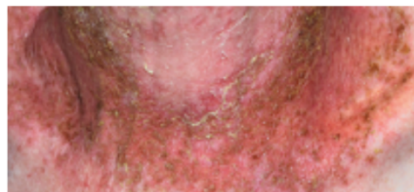


Radiodermite

Définition

La radiothérapie peut s'accompagner d'une réaction cutanée d'intensité variable que l'on appelle la radiodermite. Elle apparaît **les jours ou semaines suivant le début de la radiothérapie**.

Cela peut provoquer un **arrêt ou un décalage** des séances de radiothérapie, ce qui diminue l'efficacité thérapeutique.



Évaluation de la radiodermite selon l'échelle NCI-CTCAE

Grade I	Commence vers la 3ème semaine de traitement : Érythème inflammatoire léger. Peut être douloureux et/ou prurigineux. Une desquamation sèche peut s'y associer
Grade II	Érythème devient plus intense. Peut apparaître une desquamation humide localisée dans les plis, avec nécrose épidermique, mise à nue progressive du derme et œdème.
Grade III	Extension de la desquamation humide et de l'ulcération au-delà des plis, avec saignement lors de traumatismes minimes
Grade IV	Il comprend une nécrose cutanée et une ulcération de tout le derme, avec des saignements spontanés

Radiodermite aiguë

La radiodermite aiguë correspond à une **inflammation de l'épiderme, c'est une réaction de type érythème solaire pouvant laisser une pigmentation foncée**.

Elle apparaît les jours ou semaines suivant le début de la radiothérapie, souvent au bout de **3 semaines et s'observe au moins 4 semaines au-delà de l'arrêt** de la radiothérapie

Radiodermite chronique

Apparaît **plusieurs mois voire plusieurs années** après l'irradiation sans lien avec la densité de la radiodermite aiguë. A l'inverse de la radiodermite aiguë, les manifestations de la radiodermite chronique n'ont **pas tendance à s'améliorer spontanément**.

Exemples: peau d'orange, télangiectasies, modifications pigmentaires, fibrose, alopecie permanente, sécheresse cutanée, hypohydratation/anhydrotie, cancers cutanés secondaire...

Toutes ces manifestations justifieront d'un **suivi dermatologique à vie**

Prévention

1) Nettoyage :

- Corps : - de 5 min à eau tiède avec produits surgras sans parfum ou pains dermatologiques (ex: huile lavante de chez Mème cosmetic, Atoderm® Bioderma, Xemose® Uriage, Topialyse® SVR, Dexeryl essentiel, Exomega control® A-derma, Xeracalm AD® Avène...)
- Visage : démaquillage délicat avec mousse, huile ou lait (pommade démaquillante de chez Mème, le baume démaquillant Sensifine® SVR, Tolériane® fluide démaquillant® La Roche Posay, Créaline gel moussant® de chez Bioderma...)

2) Hydratation

- Corps : 1 à 2 fois par jour avec émouillant baume (Xeracalm AD® d'Avène, Lipikar AP+® de la Roche Posay, Exomega control® ou Dermalibour® A-derma, Xemose® de chez Uriage, Atoderm intense® Bioderma...).
- visage: crèmes ou émulsions fluides (Tolérance control® Avène, Tolériane Ultra® de chez La Roche Posay, crème pour le visage de chez Mème...).

⚠ Emouillant s'applique à distance de la séance de radiothérapie. 4h d'intervalle pour éviter l'effet bolus

3) **Photoprotection** (Gamme photoderm® de chez Bioderma®, Anthelios® de chez La Roche Posay, Sun secure® de chez SVR, sunsmed® de chez Avène...)

Traitements

- En cas d'inflammation douloureuse (grade 1), des **corticostéroïdes locaux d'activité moyenne à forte** (ex : bétaméthasone)
- En cas de radiodermites exsudatives (grade 2 ou 3) on peut utiliser des **lotions asséchantes** pour assurer une bonne cicatrisation en milieu humide, souvent utiles au niveau des plis cutanés notamment le creux axillaire ou le sillon sous-mammaire (ex : Cicalfate® lotion, Cytélium® lotion...) +/- **pansements hydrocolloïdes ou hydrogel** (ex : hydrosorb®)
- Ne pas utiliser l'éosine** comme solution asséchante car de par sa couleur rouge elle peut gêner l'examen clinique cutané
- En cas d'infection, traitement antibiotique local pourra être prescrit (ex : Fucidine®, Flammazine®...).

Vêtements synthétiques et trop serrés

Soutien-gorge avec armature

Application de produits irritants (alcool, menthol, lanoline, huiles essentielles...)

Le rasage, sinon privilégier le rasoir électrique

Ne pas frotter, gratter ou appliquer de sparadrap sur la zone irradiée

Les piscines chlorées, les saunas, les hammams, les gommages

Porter des vêtements amples et confortables (coton, lin, fibres de bambou)

Utiliser un déodorant sans aluminium et sans alcool

Vaporiser une **eau thermale apaisante** après la séance direct sur la peau +/- sur compresse imbibée

Dépister les facteurs de risque : diabète, tabac et nutrition...

Annexe 9 : Différents outils de communications sur le cancer (18)

ASSOCIATIONS DE PATIENTS (CARTOGRAPHIE/LISTE)

INCa : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Demarches-sociales/Carte-des-associations-et-des-lieux-d-informations>

Ligue contre le cancer : <https://www.ligue-cancer.net/>

AFSOS : <https://www.afsos.org/monkoachpemo-aide/les-associations-de-patients/>

Associations de patients cancer rares : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Organisation-des-soins-pour-les-patients-atteints-de-cancers-rares/Les-associations-de-patients>

Institut Curie : https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2020-12/Livret%20Asso_2020_V4.pdf

Mon cancer : <https://mon-cancer.com/liste-des-associations-de-patients/>

Groupes coopérateurs en oncologie : <https://www.gco-cancer.org/fr/information-patients/les-associations-de-patients>

Fondation contre le cancer : <https://www.cancer.be/aide-aux-patients/associations-de-patients-et-proches>

PLATEFORMES D'INFORMATION / MAGAZINES

Fondation ARC : <https://www.fondation-arc.org/liste/support-information>

GPS Cancer (plateforme d'information créée par des patients et des aidants pour les patients et les aidants) : <https://gpscancer.fr/>

Unicancer : <https://www.unicancer.fr/fr/espace-patients/>

Rose-up / Rose magazine : <https://www.rose-up.fr/v1>

Magazine « Vivre » (de la fondation ARC) : <https://www.vivre-cancer.fr/>

Magazine « Côté patient » : https://www.ligue-cancer.net/article/37841_le-magazine-recherche-clinique-cote-patients

Sport & cancer : <https://www.sportetocancer.com>

ESPACE NUMÉRIQUE SANTÉ

Site officiel : <https://www.monespacesante.fr/>

Santé gouv : <https://www.servicepublic.fr/particuliers/actualites/A15264>

SOLUTIONS DIGITALES

AKD@Dom : <https://www.patientsenreseau.fr/nos-reseaux/akodom/>

Moovcare : <https://www.moovcare.com/fr/>

Résilience : <https://www.resilience.care/>

Cureety : <https://www.cureety.com/>

STaR « Symptom Tracking and Reporting » : https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cello_health.star_symptom_tracker

Onconnect : <https://www.onconnect.fr/>

Capri (Institut Gustave Roussy, IDF) : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/politique-de-confidentialite-application-capri-gustave-roussey>

INCa : institut national du cancer, AFSOS : association francophone des soins oncologiques de support, GPS Cancer : guide patients proches santé.

Le teint

Pose du fond de teint



Après avoir hydraté votre peau, attendez quelques instants avant d'appliquer le fond de teint.

Un fond de teint bien appliqué vous donnera un teint parfait tout en effaçant les petites imperfections. La nuance choisie ne devra pas être plus foncée que votre carnation naturelle pour pouvoir se fondre avec la peau. Préférez un fond de teint légèrement satiné, qui apporte de la lumière, plutôt qu'un fond de teint mat.

Notez que pour une tenue optimale, la peau devra préalablement être parfaitement nettoyée. Mélangez le fond de teint sur le dos de votre main avant l'application. Pour éviter l'effet "masque", travaillez la matière en partant du centre vers l'extérieur de votre visage (laissant les zones du nez et du menton pour la fin).

Tapotez délicatement pour une meilleure absorption du fond de teint par la peau. Si vous avez utilisé une trop grande quantité, vous pouvez absorber l'excédent à l'aide d'un mouchoir en papier. Ceci assurera une meilleure tenue et un fini parfait.

Pose de l'anti-cernes



Les anti-cernes permettent d'estomper les ombres disgracieuses du pourtour de l'œil. Ils se présentent sous forme de bâton ou de crème. Ils s'appliquent en tapotant doucement, puis en étalant par petites touches le produit du coin intérieur de l'œil vers l'extérieur. Attention à choisir une couleur qui ne soit pas trop pâle, mais bien en harmonie avec la couleur de votre peau naturelle ou avec votre fond de teint.

Annexe 11 : Conseils de maquillage du teint suite (2)

Pose de la poudre



La poudre permet de fixer le fond de teint tout en matifiant votre visage. Elle apporte la touche finale à votre maquillage. Laissez sécher le fond de teint quelques minutes avant de poudrer votre visage. Prenez un peu de poudre avec le pinceau et déposez l'excédent de poudre sur votre main. Passez ensuite délicatement le pinceau sur votre menton, votre nez et votre front. Pour enlever les surplus de poudre, vous pouvez parcourir délicatement votre visage à l'aide de votre pinceau. Pour un aspect plus naturel, nous vous recommandons d'employer un pinceau à poudre professionnel.

Le blush

En appliquant du blush, vous créez un effet "bonne mine" frais, naturel, voire rajeunissant. Prenez un peu de produit à l'aide d'un gros pinceau et déposez l'excédent de couleur sur un mouchoir en papier. Ensuite, en utilisant toute la largeur du pinceau, appliquez la couleur dans un léger arc de cercle sur la pommette et les tempes, avec un mouvement allant de la racine des cheveux vers le centre de votre visage. Pour obtenir un effet naturel,

souriez en maquillant la joue d'un mouvement circulaire. Préférez des teintes fraîches : roses, rouges, abricotées...



Conseil pratique

Camouflage des cicatrices

Les interventions chirurgicales laissent souvent des traces visibles. Si certaines cicatrices se dissimulent aisément sous les vêtements, d'autres demeurent visibles, notamment lorsqu'elles se situent au niveau du visage ou du cou. Le maquillage permet de camoufler efficacement certaines cicatrices, mais demandez toujours au préalable à votre chirurgien si la cicatrice peut être camouflée et, dans l'affirmative, quel est le délai à respecter après l'opération et quels sont les produits à utiliser. Enfin, évitez absolument d'exposer une cicatrice récente au soleil.

Pour les hommes



Ces conseils sont valables pour les messieurs également.

Masquer les rougeurs

La radiothérapie peut parfois provoquer des brûlures. Le médecin peut vous conseiller des produits pour limiter leur apparition, ou les soigner le cas échéant. Chaque peau est unique. N'essayez pas les crèmes conseillées par d'autres personnes sans demander d'abord l'avis de votre médecin traitant ou de votre oncologue !

Si des rougeurs apparaissent sur votre visage au cours des traitements (érythème, couperose, rougeurs diffuses...), sachez qu'il existe des sticks correcteurs, à base de pigments verts, qui permettent de les camoufler.

Leur utilisation est très simple :

- Appliquez la quantité nécessaire sur la peau correctement nettoyée et munie de sa base hydratante, avant le maquillage, en tournant le stick jusqu'à l'obtention de la quantité de produit désirée.
- Procédez par petites touches en tapotant légèrement sur les rougeurs.
- Ensuite, passez à l'application du fond de teint par effleurements légers en recouvrant le produit que vous venez d'appliquer.

L'usage de ce type de sticks doit toujours se faire avec l'accord de votre médecin traitant ou oncologue.

Pour calmer les rougeurs pendant la nuit, appliquez délicatement un soin antirougeurs sur le visage et le cou.

Pilosité exceptionnelle au niveau du visage

Certains traitements comprennent la prise de corticoïdes. Ceux-ci peuvent entraîner une pilosité excessive au niveau du visage. Heureusement, il est possible de la masquer. Commencez par aplatir les poils indésirables à l'aide d'une petite brosse à sourcils, et camouflez-les ensuite avec un peu de fond de teint. N'utilisez pas de poudre, car celle-ci ne fera que rendre plus visibles les poils que vous tentez de dissimuler.

Si vous jugez nécessaire d'éliminer ces poils superflus, vous devez impérativement consulter votre oncologue. Dans le cadre de certains traitements, la peau est en effet trop fragile pour supporter une épilation à la cire, à la crème ou électrique. Si votre oncologue autorise néanmoins une épilation électrique, confiez de préférence cette opération à un dermatologue, qui tiendra compte du risque d'infections sensiblement accru lors de la prise de corticoïdes.

Pour les hommes



Les conseils donnés dans ce chapitre sont également valables pour vous messieurs !

Les yeux

L'effet secondaire le plus connu de la chimiothérapie est la perte partielle ou totale des cheveux. Mais en fait, tous les poils corporels la subissent, y compris les sourcils et les cils. Il existe cependant des solutions pour que le regard conserve toute son expressivité.

Ombre à paupières



Appliquée correctement, l'ombre à paupières sublime la forme et l'expression naturelle de vos yeux. Pour maquiller la paupière, commencez par le coin intérieur de votre œil avec une nuance plus claire, tout en la dégradant jusqu'au début de l'arcade sourcilière.

Pour un maquillage plus sophistiqué, plus structuré, ajoutez ensuite une nuance plus foncée au ras des cils et dans le coin externe de l'œil. Continuez à maquiller avec la nuance la plus claire la partie comprise entre la racine des cils et l'arcade sourcilière. Utilisez la teinte plus

Conseil pratique

Pour camoufler les ridules de la zone de l'œil, choisissez de préférence un produit mat, légèrement satiné pour éviter de marquer les rides d'expression de l'œil.

foncée pour dessiner un trait épais dans le pli de la paupière. Etalez cette ombre dans un mouvement oblique vers l'extrémité de votre œil. En accentuant l'épaisseur du trait vers l'extérieur, l'œil paraîtra plus grand.

Eyeliner et crayon



Le crayon - ou eyeliner - soulignera votre regard et fera paraître vos cils plus volumineux.

Pour le dessus de l'œil, dessinez de petits pointillés au ras des cils, à l'aide un crayon pour les yeux ou d'un eyeliner. Ces pointillés sont ensuite facilement reliés par un trait fin. Dépassez légèrement l'extrémité de l'œil en traçant la ligne.

Annexe 14 : Conseils de maquillage des yeux suite (2)

Pour le dessous de l'œil, tracez le trait en partant du coin extérieur, tout en vous plaçant près de l'œil. Plus vous vous déplacez vers le coin intérieur, plus la ligne tracée devra s'éloigner de l'implantation des cils (bien sûr, cet effet devrait être à peine perceptible).

Dessiner les sourcils

Pour savoir où débiter votre maquillage, tracez une ligne imaginaire verticale partant de l'aile du nez et passant par le coin interne de l'œil. Pour déterminer où arrêter le trait de maquillage, tracez une ligne imaginaire de l'aile du nez jusqu'au coin externe de l'œil. Le point culminant de la courbure du sourcil est donné par une troisième ligne qui part de l'aile du nez et passe par le bord externe de la pupille. Une fois ces limites définies, redessinez les sourcils avec un crayon pour les yeux, marron ou noir, pour donner une ligne naturelle.

Il est possible que les sourcils tombent durant une chimiothérapie. Dessinez, aux endroits où il n'y a plus de poils, des petits traits de quelques millimètres. Travaillez toujours du côté du nez vers le bout du sourcil. Le trait doit avoir un effet dégradé : appuyé à la racine et plus léger à la fin. Placez les traits les uns à côté des autres, mais sur une ligne irrégulière, pour imiter de vrais poils. Après les avoir dessinés, estompez les traits pour donner un effet d'ensemble naturel.

Pour dessiner vos sourcils, vous pouvez vous aider de pochoirs de différentes formes, et de différentes teintes. Poudre et pinceau sont fournis avec le pochoir. Il suffit d'apposer ce dernier à l'endroit du sourcil puis de dessiner dans l'espace prévu. Ainsi, plus de débordements disgracieux !



Le mascara



Le mascara soulignera votre regard, apportera du volume et de la cambrure à vos cils. Pour un aspect naturel, appliquez le mascara uniquement sur les cils du dessus. N'utilisez le produit sur les cils du dessous que s'ils sont courts, réguliers et fournis. Si cela n'est pas le cas, appliquez au ras des cils un petit trait d'eyeliner.

Il est conseillé d'utiliser des mascaras ordinaires, solubles dans l'eau, car ils s'éliminent plus aisément. Ils entraînent par ailleurs de moindres risques d'inflammation de l'œil. Il est en tout cas judicieux de ne jamais utiliser le même tube de mascara plus de deux mois maximum, car la plupart des mascaras contiennent des matières grasses animales qui constituent un terrain idéal pour le développement des bactéries.

Lorsque vous sortez la brosse de son tube, la quantité de produit est suffisante pour maquiller vos yeux. Il est inutile de la replonger dans le tube car cela permet aux bactéries de proliférer à l'intérieur.

Conseil pratique

L'emploi de faux cils est déconseillé lorsqu'il ne reste que peu, voire plus du tout de cils. Les faux cils et les produits utilisés pour les fixer accroissent le risque d'inflammation de l'œil. N'optez jamais pour un maquillage permanent (tatouage). Cette technique est beaucoup trop agressive pour votre peau, rendue extrêmement sensible par les traitements.

N'utilisez cependant pas de mascara si :

- vous avez un taux de globules blancs peu élevé
- vous devez prendre de la cortisone ou des médicaments à base de corticoïdes
- vous souffrez de sécheresse oculaire due à une absence/production réduite de larmes
- vous souffrez souvent d'inflammation de l'œil
- vous souffrez d'irritation au niveau des yeux
- vous présentez une perte de pilosité importante, car le maquillage peut abîmer ou faire tomber les cils restants

Si vous avez perdu vos cils, il est possible - comme pour les sourcils - de les dessiner. Utilisez pour cela un crayon ou une poudre, et tracez un trait léger le long du bord de la paupière inférieure et supérieure.

Les lèvres



Les lèvres, de par leur structure particulière entre peau et muqueuse buccale, sont extrêmement sensibles à la déshydratation et au manque de production de salive causés par certaines chimiothérapies ou radiothérapies. Dans ce cas, il convient de protéger les lèvres à l'aide d'un stick labial, ou mieux, d'une crème labiale couvrante qui évite la pression du stick solide sur une lèvre fragilisée. On minimisera ainsi fissures et crevasses récurrentes et douloureuses.

Crayon à lèvres

Un crayon contour des lèvres corrigera et redéfinira les contours de vos lèvres tout en empêchant le rouge à lèvres de filer. Le crayon devra être dans une teinte similaire à votre rouge à lèvres ou un peu plus sombre. Après application, étalez légèrement le contour vers le cœur de vos lèvres pour éviter des lignes trop dures.

Rouge à lèvres

Le rouge à lèvres ajoute une touche d'éclat à votre visage. La meilleure manière de prendre soin de vos lèvres

consiste à les enduire d'abord d'un peu de crème légèrement riche, de dessiner éventuellement le contour avec un crayon à lèvres et d'appliquer enfin le rouge à lèvres. Après avoir tracé les contours de votre bouche, appliquez le rouge à lèvres. Pour plus de précision, utilisez un pinceau.

Choisissez de préférence un rouge crémeux et hydratant, en harmonie avec votre fard à joues. Si vous utilisez un pinceau, veillez à ce que ce pinceau soit strictement personnel ; sinon, il est conseillé d'appliquer le rouge avec un coton-tige à emploi unique.

Bouche sèche et soins des lèvres

La bouche sèche est un effet secondaire possible des traitements. Elle peut avoir une influence sur votre apparence, les lèvres souffrant également de cette sécheresse buccale. Pour atténuer le problème, appliquez le soir, pour la nuit, un baume hydratant. Au réveil, vous éliminerez les cellules sèches en massant légèrement vos lèvres avec un coton-tige. Attention, le gloss peut dessécher les lèvres, il est donc déconseillé pour les personnes ayant des lèvres sèches.

Pour les hommes



Les conseils pour les lèvres et la bouche sèche sont également d'application pour les messieurs.

LEXIQUE :

Syndrome Lyell : Pathologie aigue, rare et grave, le plus souvent provoquée par une allergie médicamenteuse. Elle se caractérise par la destruction et le détachement soudain de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium) sur une grande partie du corps.

Kératinocyte : cellule constitutive de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux, poils). Il synthétise la kératine.

Kératine : protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, qui assure à la peau sa propriété d'imperméabilité.

Collagène : protéine structurale présente dans le derme, assurant la résistance et l'élasticité de la peau

Élastine : protéine élastique, qui permet à la peau de retrouver sa forme après avoir été étirée ou comprimée

Fibronectine, laminine : protéines de la matrice extracellulaire qui favorisant l'adhésion cellulaire et la communication entre les cellules.

Dendrite : extension ramifiée du corps d'une cellule

Antigène : substance ou molécule capable de déclencher une réponse immunitaire lorsqu'elle est reconnue par le système immunitaire. Il se lie à des anticorps ou à des récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires.

Desmosome : structure qui assure l'adhérence entre des cellules adjacentes.

Cytoplasme : substance semi-fluide qui remplit l'intérieur des cellules et qui est située entre la membrane plasmique et le noyau.

Turgescence : désigne l'état de tension ou de gonflement d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe, généralement causé par l'accumulation de liquide.

Perspiration : l'ensemble des processus par lesquels le corps élimine de l'eau (sous forme de vapeur ou de sueur à travers la peau).

Coefficient de liposolubilité : coefficient qui permet d'évaluer le stockage des lipides solubles, dans les tissus biologiques

Glande exocrine : glande qui déverse ses produits de sécrétion à la surface de la peau ou dans une cavité naturelle communiquant avec le milieu extérieur

Lymphœdème : gonflement d'un membre provoqué par le ralentissement ou le blocage de la circulation de la lymphe. Un lymphœdème peut apparaître à la suite de l'obstruction des vaisseaux lymphatiques ou de l'ablation des ganglions situés près d'une tumeur.

Espace QT : désigne le délai entre deux événements sur l'électrocardiogramme, du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T. Toute anomalie qui prolonge l'intervalle QT augmente le risque de rythme cardiaque rapide et dangereux appelé tachycardie ventriculaire avec torsades de pointes

Hypertrichose : développement excessif de poils, le plus souvent de duvet, dans les régions déjà normalement pileuses chez la femme

Hypohidrose : transpiration en quantité insuffisante

Anhidrose : absence totale d'émission de sueur

Pelade : maladie de la peau qui se caractérise par la perte de cheveux et l'apparition de plaques sur le cuir chevelu.

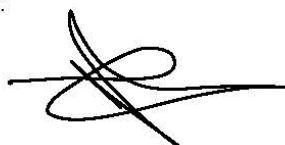
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Lagoutte Boussagol Célia

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21300117**

N° Thèse : **89**

Nom et Prénom : **Lagoutte Boussagol Célia**

Sujet : **Prise en charge des effets indésirables dermatologiques à l'officine des patients sous anticancéreux**

Tours, le : **25/11/2024**

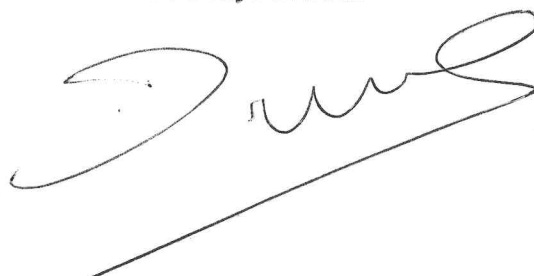
**Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)**

Pierre-Olivier DELAYE


**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Lagoutte Boussagol Célia	N° 89
PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES À L'OFFICINE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTICANCÉREUX	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Selon l'institut national du cancer, le nombre de nouveaux cas atteints de cancer est estimé à 400 000 chaque année. Ce nombre ne cesse d'augmenter depuis 30 ans du fait notamment de l'augmentation de la population et de son âge, de l'amélioration de la détection, mais aussi de notre mode de vie qui se dégrade (nutrition, sédentarité, obésité...). Les cancers sont la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Toutefois, la mortalité diminue depuis 10 ans, grâce à l'amélioration des traitements et des méthodes diagnostics. En effet, bien que l'on évolue vers une prise en charge à la carte avec le développement de nouvelles thérapies personnalisées, les effets indésirables cutanés sont encore très nombreux. Il est parfois nécessaire de modifier la dose ou d'interrompre le traitement et <i>in fine</i> affecter négativement le résultat clinique. De par sa proximité avec le patient, du fait de l'élargissement de l'offre thérapeutique et de l'augmentation du nombre de chimiothérapies par voie orale disponibles en officine, le pharmacien prend une place primordiale dans la prise en charge globale et personnalisée du patient. Dans cette thèse, nous avons voulu mettre en place des fiches à destination des pharmaciens d'officines pour actualiser leurs connaissances afin qu'ils participent activement à la prise en charge de ces toxidermies, dans le but de répondre au mieux aux attentes des patients. Nous avons choisi de n'étudier que les principales toxidermies et seulement celles traitables en officine. Le but était que ces fiches soient les plus lisibles et synthétiques possible afin de s'en imprégner rapidement au comptoir ou lors d'entretiens pharmaceutiques oncologiques. On compte 8 fiches sur les toxidermies suivantes : l'alopécie, les onychopathies, les cicatrices, le syndrome main-pied, la xérose, le rash acnéiforme, la radiodermite, et la photosensibilisation. Pour chaque effet indésirable, la fiche est composée : d'une brève présentation clinique avec une image ; de la liste des principaux traitements inducteurs ; le cas échéant, d'un tableau des grades selon NCI-CTCAE ; et enfin une liste de conseils préventifs et curatifs que le pharmacien peut prodiguer.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Toxidermies, alopecie, cicatrice, syndrome main-pied, onychopathie, rash acnéiforme, radiodermite, photosensibilisation, xérose, routine de soin, émollient	
<u>JURY</u> Présidente : Madame BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Pharmacien, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours Membres : Monsieur DELAYE Pierre-Olivier, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Tours Madame SOUCHET Christèle, Pharmacienne titulaire à la pharmacie de L'ilot à Joué-lès-Tours Madame DUCHARTRE Marie, Pharmacienne adjointe à la pharmacie de L'ilot à Joué-lès-Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 22 novembre 2024 à la faculté de pharmacie de Tours	