

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2017

THÈSE 2017/TOU3/2033

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

PERRIN BAULAND Marie-Loup

**EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS
ANTICANCÉREUX : ANALYSE DES DONNÉES MONDIALES DE
PHARMACOVIGILANCE (VIGIBASE®)**

Le 16 juin 2017

Directeur de thèse : DESPAS Fabien

JURY

Président : Mme SALLERIN Brigitte

1^{er} assesseur : M. DESPAS Fabien

2^{ème} assesseur : M. SIBAUD Vincent

3^{ème} assesseur : M. AGOSTINI Pascal

4^{ème} assesseur : Mme PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAEEVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y	Physiologie
		M. Stigliani J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

À Brigitte SALLERIN

Je vous remercie de me faire l'honneur d'assurer la présidence du jury.

Tout au long de mes études, vous avez su me faire partager vos connaissances et assurer ma formation, tout ceci afin que je puisse intégrer ce monde professionnel. Cette échéance arrive et une nouvelle vie, professionnelle et personnelle, m'attend. Peut-être une nouvelle région, un nouveau pays, un autre continent ?

À Fabien DESPAS

Un immense MERCI !

Qui aurait pu prévoir il y a de cela 7 ans que le Docteur DESPAS, nouvel enseignant en PACES aux jeux de mots « douteux » serait un jour mon directeur de thèse ? Certainement pas moi qui arrivait de mon Ardèche natale, ayant fréquenté l'école de mon village, le collège d'une petite ville et enfin le lycée de la préfecture !

« Ô mon païs, ô Toulouse » comme le chantait un grand auteur. Voilà ce que je découvrais il y a 7 ans avec les études de santé et ses professeurs....

Je te serais éternellement reconnaissante pour ce projet, ta disponibilité, tes nombreux conseils, ton écoute et ton optimisme. Sans toi, je n'aurais pu mener ce projet à terme !

À Vincent SIBAUD

Je vous remercie pour votre présence et l'intérêt porté à mon travail ainsi que vos conseils avisés dont j'ai suivi avec confiance les pistes. Je vous adresse ma plus profonde gratitude pour votre présence aujourd'hui. Votre parcours est inspirant et votre réputation vous précède, nous partageons, chacun à notre niveau, un intérêt commun pour ce sujet.

À Pascal AGOSTINI

PACE E SALUTE Pascal

Car comme vous vous en doutez, AGOSTINI a une résonance île de Beauté.

Parce-que votre présence dans mon jury est une fierté, je vous adresse mes sincères remerciements. Vous avez eu la gentillesse de me recevoir dans votre pharmacie. En échangeant avec vous, ainsi qu'avec votre personnel de grande qualité, j'ai appris le monde

de l'officine. Certes ce n'est pas la voie que j'ai choisie mais Cher Pascal, je vous témoigne respect et admiration pour votre manière de concevoir notre profession.

Par votre rigueur, votre décontraction, certes toujours liée d'un grand professionnalisme, et surtout votre écoute auprès des patients, vous avez su me montrer la richesse de notre noble profession.

Et comme j'ai pu le ressentir à vos côtés :

Fà à parera e tèniti à te : Prends conseil, mais ensuite décide par toi-même.

À Émilie PATRAS DE CAMPAIGNO

Comment ne pas te citer ? Tu as été, lors du développement de ce travail d'une précieuse aide. Dominant avec aisance la fameuse base de données Vigibase®, tu as su extraire les nombreux cas que je te demandais. Tu as toujours su répondre présente à mes demandes avec gentillesse et une disponibilité sans retenue et je t'en suis d'une très grande reconnaissance.

À Julie-Anne

À ma sœur adorée... Parce-que ta présence, grâce à un concours de circonstances, en cette date si particulière est pour moi indispensable. Tu t'éclates en ce moment chez nos meilleurs ennemis, les Anglais et tu vies ta propre expérience dans la famille qui t'accueille. Je sais que je peux compter sur toi à tout moment et tu sais aussi que la réciprocité est réelle. Et comme tu as perdu un peu de français, je vais donc te traduire mes propos :

"It is a great honor for me to have you today and thank you for putting up with me during my studies even if I know that sometimes I was not very friendly".

À mes parents et à ma famille

Comme dans toute cérémonie cinématographique les « CÉSARS » ou les « OSCARS » je vais moi aussi remercier mes parents et ma famille avec cette évidence : « Sans vous, je ne serais pas là ».

Je vous remercie de m'avoir soutenue tout au long de mes études. D'avoir toujours cru en moi quand je n'y croyais plus moi-même. D'avoir été très patients surtout sur mes deux premières années où telle une huitre je me refermais sur moi-même, et à défaut de récupérer une perle, vous vous contentiez d'un simple bonjour, un ça va sans trop de chaleur et un au revoir qui n'encourageait pas au rappel.

Je garde en tête la philosophie du bourdon : « Il a été établi par les scientifiques que le bourdon ne peut pas voler. Sa tête est trop grande et ses ailes trop petites pour soutenir son corps volumineux en l'air. Selon les lois de l'aérodynamique, il est impossible qu'il vole. Tout le monde le sait. Sauf lui. Et il vole. »

À mes chers amis

Ces sept années auraient pu paraître bien longues mais votre présence dans ma vie les a considérablement raccourcies.

Vous, mes acolytes de pharmacie et d'ailleurs, les mots sont trop pauvres pour vous traduire ce que mon cœur ressent. Je pense notamment à nos discussions enflammées et utopistes, à nos fous rires, à nos péripéties nocturnes dont je tairais les détails, à toutes ces heures passées à la BU qui auraient pu avoir raison de nous...

Alors pour votre bonne humeur, votre soutien, votre écoute et votre patience, pour tout ceci et plus encore, MERCI.

Et même si la vie nous éparpille aux quatre vents je sais pertinemment qu'un plateau de fromages et qu'une bouteille de vin rouge sauront nous réunir comme avant.

À toi,

Toi qui te reconnaitra. Pour avoir réussi à transpercer ma carapace, pour ces dernières années passées à tes côtés, ton support quotidien et ce malgré mes incertitudes, un immense MERCI d'être là. Les loups ont permis notre rencontre et maintenant c'est en meute que nous avançons et que nous grandissons. Je sais que la nouvelle vie qui s'ouvre à nous ne sera que meilleure.

Et enfin je terminerai par un proverbe :

Ne laissez personne vous dire que c'est impossible

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE 1: ÉTAT DES LIEUX DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES EN LIEN AVEC L'EXPOSITION AUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	14
1. La peau	15
1.1. La structure de la peau.....	15
1.1.1. Les différentes couches de la peau	15
1.1.2. Innervation de la peau.....	16
1.1.3. Variation de la structure de la peau	16
1.2. Les fonctions de la peau.....	16
1.3. Les annexes de la peau	17
1.4. Lésions de la peau	19
1.4.1. Définitions	19
1.4.2. Les différents types de lésions	19
2. Les médicaments anticancéreux : mécanismes d'action et classification	23
2.1. Quelques données épidémiologiques sur le cancer.....	23
2.2. Mécanismes d'action des médicaments anticancéreux.....	23
2.3. Classification ATC	25
2.3.1. L01 Antinéoplasiques	25
2.3.1.1. L01A Agents alkylants	26
2.3.1.2. L01B Antimétabolites.....	27
2.3.1.3. L01C alcaloïdes végétaux et autres produits naturels	28
2.3.1.4. L01D Antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées	30
2.3.1.5. L01X Autres agents antinéoplasiques	31
2.3.2. L02 Thérapeutique endocrine	35
2.3.2.1. L02A Hormones et apparentés	35
2.3.2.2. L02B Antihormones et apparentés	37
2.3.3. L03 Immunomodulateurs	38
2.3.3.1. L03A Immunostimulants	38
2.3.4. L04 Immunosuppresseurs	40
2.3.4.1. L04A Immunosuppresseurs.....	40
3. Les médicaments anticancéreux : profil d'effets indésirables	41
3.1. Les effets indésirables communs des médicaments anticancéreux cytotoxiques. 42	
3.1.1. La toxicité hématologique	42
3.1.2. La toxicité gastro-intestinale	42
3.1.3. La toxicité dermatologique.....	43
3.1.4. La toxicité sur les gonades.....	44
3.1.5. La toxicité retardée	44
3.1.6. Autres types d'effets indésirables	44
3.2. Les effets indésirables spécifiques des médicaments anticancéreux	45
3.2.1. Effets indésirables cardiaques	45
3.2.2. Effets indésirables rénaux et vésicaux.....	46

3.2.3. Effets indésirables pulmonaires	46
3.2.4. Effets indésirables hépatiques	46
3.2.5. Effets indésirables neurologiques	47
3.2.6. Effets indésirables sur l'appareil auditif	47
3.2.7. Effets indésirables cutanés	47
4. Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et stratégies de traitement	48
4.1. Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux	48
4.1.1. Alopecie et aspect modifié	49
4.1.2. Bouffées de chaleur	49
4.1.3. Éruptions acnéiformes	49
4.1.4. Xérose cutanée	50
4.1.5. Fissures cutanées	50
4.1.6. Érythèmes toxiques	50
4.1.7. Syndrome main pied	50
4.1.8. Hyperkératose	51
4.1.9. Cancers cutanés induits	51
4.1.10. Syndromes sclérodermiformes	51
4.1.11. Syndrome de Raynaud	52
4.1.12. Extravasation	52
4.1.13. Hypersensibilité	52
4.1.14. Toxidermies sévères	53
4.1.15. Lupus	53
4.1.16. Photosensibilité	53
4.1.17. Troubles de la pigmentation	54
4.1.18. Modifications unguéales	54
4.1.19. Mucites	55
4.1.20. Ostéonécrose de la mâchoire	55
4.2. Réponses aux effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux	55
4.2.1. De manière quotidienne	55
4.2.2. Soins spécifiques	56
4.2.3. Autres soins	57
PARTIE 2 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE	59
1. Introduction	60
2. Définition de la pharmacovigilance	60
2.1. Histoire	60
2.2. Missions	61
2.3. Acteurs	62
3. La pharmacovigilance française	63
3.1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) .	63
3.2. Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)	64
4. La pharmacovigilance européenne	64

5. La pharmacovigilance mondiale	64
PARTIE 3 : EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX : ANALYSE DES DONNÉES MONDIALES DE PHARMACOVIGILANCE (VIGIBASE®)	68
1. Introduction.....	69
2. Matériel et méthode.....	69
2.1. Schéma de l'étude.....	69
2.2. Matériel.....	69
2.2.1. Base de données et éléments analysés	69
2.2.2. Événement d'intérêt.....	70
2.2.3. Autres variables étudiées	71
2.3. Étude descriptive	71
3. Résultats.....	72
3.1. Caractéristiques des notifications des effets indésirables totaux et dermatologiques des médicaments anticancéreux.....	72
3.2. Évolution des notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux au cours de la période 1995 à 2016 dans VigiBase®	74
4. Discussion	85
4.1. Présentation des résultats	85
4.2. Points forts de l'étude.....	90
4.3. Limites de l'étude.....	90
5. Conclusion de l'étude.....	91
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	92
BIBLIOGRAPHIE	96
ANNEXES	104

TABLE DES ILLUSTRATIONS

(Figures)

Figure 1 : La peau.....	19
Figure 2 : Le cycle cellulaire	24
Figure 3 : Évolution des anticorps monoclonaux.....	32
Figure 4 : Organisation de la pharmacovigilance.....	63
Figure 5 : Carte des pays membres du programme international de pharmacovigilance de l'OMS en 2016	65
Figure 6 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables de 1967 à 2016 dans VigiBase®	66
Figure 7 : Évolution du nombre des notifications d'effets indésirables tous médicaments confondus par année et analyse de la proportion des notifications d'effets indésirables dermatologiques dans VigiBase®	67
Figure 8 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces notifications dans VigiBase®	74
Figure 9 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces notifications par rapport aux effets indésirables dermatologiques des médicaments présents dans VigiBase®	75
Figure 10 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces cas parmi les médicaments anticancéreux.....	76
Figure 11 : Évolution de la proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux, des thérapies non ciblées et des thérapies ciblées par rapport au nombre total de notifications tous médicaments confondus dans VigiBase®	77
Figure 12 : Proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées	79
Figure 13 : Proportion des effets indésirables dermatologiques parmi l'ensemble des effets indésirables des médicaments anti-EGFR.....	80
Figure 14 : Proportion des effets indésirables dermatologiques de l'imatinib parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées	81

Figure 15 : Proportion des effets indésirables dermatologiques parmi l'ensemble des effets indésirables de l'imatinib.....	82
Figure 16 : Proportion des effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab, parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées.....	83
Figure 17 : Proportion des effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab parmi l'ensemble des effets indésirables qui leurs sont imputés	84
Figure 18 : « Preferred term » les plus déclarés pour les thérapies non ciblées et les thérapies ciblées	85
Figure 19 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables globaux et dermatologiques des thérapies non ciblées par année et analyse de la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies non ciblées dans Vigibase®	125
Figure 20 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables globaux et dermatologiques des thérapies ciblées par année et analyse de la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées dans Vigibase®	126

TABLE DES ILLUSTRATIONS

(Tableau)

Tableau 1 : Nombre de cas et pourcentage d'effets indésirables globaux et dermatologiques en fonction de l'âge et du sexe des patients ainsi que des pays déclarants.....	72
--	----

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN: Acide ribonucléique

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CDK : Cyclin-dependent kinase

CHMP: Committee for Medicinal Products of Human Use

CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

EGFR : Epidermal Growth Factor

EMA : European Medicines Agency

FSH : Follicle-stimulating hormone

HLGT : High-Level Group Terms

HLT : High-Level Terms

Kg : Kilogramme

LH : Luteinizing hormone

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LLT : Lowest Level Terms

MedRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

mm : Millimètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PT : Preferred term

SMP : Syndrome main pied

SOC : System organ classes

TNF : Facteur de nécrose tumorale

INTRODUCTION

Les cancers regroupent différentes pathologies avec des prises en charge médicamenteuses complexes. Ils demeurent de nos jours la seconde cause mondiale de décès. Ce sont des pathologies graves et complexes se caractérisant par une prolifération cellulaire incontrôlée et anarchique dont toute partie de l'organisme peut être atteinte. Les cellules échappent alors aux mécanismes de régulation chargés d'assurer un développement harmonieux. De causes multiples, son processus de développement lie les facteurs génétiques d'un individu à ses interactions avec les cancérogènes physiques, chimiques et biologiques.

Chaque patient atteint de cancer nécessite une prise en charge adaptée et spécifique. Chirurgie, chimiothérapie cytotoxique, radiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie ou encore thérapie ciblée... La prise en charge du cancer a considérablement évolué au cours des dernières décennies et se veut de plus en plus personnalisée. L'objectif principal est de guérir le patient ou de prolonger sa durée de vie tout en améliorant sa qualité de vie. Ces dernières années, le nombre de décès dus au cancer par rapport au nombre de personnes atteintes a diminué grâce à l'optimisation de la prise en charge et des stratégies pharmacologiques.

Cependant, les traitements anticancéreux sont difficiles à supporter tant d'un point de vue physique que psychologique pour les patients mais également pour leur entourage. De plus, ils sont à l'origine de nombreux effets indésirables, pouvant altérer significativement la qualité de vie des patients. Ces derniers sont variables selon les individus et les thérapies utilisées. Néanmoins, ces réactions fréquentes représentent un fardeau supplémentaire pour les patients ayant un impact physique, émotionnel et financier pouvant conduire à l'arrêt des traitements. C'est pourquoi, un partenariat entre les professionnels de santé exerçant respectivement en milieu hospitalier et en ville, est indispensable aujourd'hui.

Pour notre travail, nous sommes partis du constat que les effets indésirables dermatologiques des traitements anticancéreux sont fréquents, nous avons donc souhaité étudier spécifiquement l'impact des médicaments par rapport à ceux-ci. La première partie de ce travail présentera un état des lieux sur les connaissances des effets indésirables dermatologiques survenant à la suite d'une exposition aux médicaments anticancéreux. Ensuite, nous définirons le système de pharmacovigilance, à l'échelle mondiale, chargé du suivi et de l'évaluation des effets indésirables médicamenteux. Enfin, nous analyserons les données mondiales de pharmacovigilance, obtenues grâce à VigiBase®, afin d'analyser l'évolution de la proportion des effets indésirables dermatologiques parmi les effets indésirables que peuvent entraîner les médicaments anticancéreux.

Enfin, une synthèse regroupant les conseils pouvant être dispensés aux patients pour répondre à ces effets indésirables vous est proposée à la fin de ce manuscrit. (1)

PARTIE 1 :

ÉTAT DES LIEUX DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES EN LIEN AVEC L'EXPOSITION AUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

1. La peau

1.1. La structure de la peau

1.1.1. Les différentes couches de la peau

La peau est le revêtement externe qui recouvre l'ensemble du corps humain et constitue son enveloppe. Le revêtement cutané forme l'interface entre le milieu extérieur direct et le milieu intérieur de l'organisme. Chez l'homme, la peau possède une surface d'environ 2m^2 pour un poids de 5kg. Elle est composée de différentes couches superposées :

- L'épiderme

Il s'agit de la couche la plus superficielle qui est en contact direct avec le milieu extérieur. Il est composé d'un épithélium pavimenteux, stratifié, kératinisé et non vascularisé. Les kératinocytes représentent les principales cellules de l'épiderme et permettent d'assurer le rôle de barrière cutanée.

La constitution histologique comprend d'autres types cellulaires présentant des fonctions différentes dont notamment :

- Les mélanocytes qui par la synthèse de la mélanine participent à la coloration de la peau et assurent un rôle de protection contre les rayonnements ultra-violets.
- Les cellules de Langerhans qui font parties du système immunitaire et assurent un rôle de protection vis-à-vis des agents infectieux.
- Les cellules de Merkel qui sont des mécanorécepteurs.

L'épiderme assure différents rôles : fonction de barrière, fonction immunologique et fonction de protection contre les agressions environnementales dont les rayonnements solaires.

- Le derme

Cette couche constitue le niveau inférieur de l'épiderme. L'interface entre le derme et l'épiderme est dénommée la jonction dermo-épidermique. Cette dernière assure une fonction de cohésion, constituant une zone d'échange et un support de cicatrisation entre les deux niveaux.

Le derme est composé d'un tissu conjonctif fibro-élastique très vascularisé. Il se trouve dans un tissu « amorphe » appelé la substance fondamentale, composée d'eau, d'ions et de mucopolysaccharides (en particulier l'acide hyaluronique).

Les principales cellules du derme sont les fibroblastes, qui synthétisent l'ensemble des constituants du derme. Des mastocytes et des macrophages sont aussi présents et appartiennent au système immunitaire. Le derme est composé également de différents vaisseaux : artères, capillaires, veines et vaisseaux lymphatiques.

Le derme permet la nutrition et l'hydratation de la peau ; il assure aussi des fonctions métaboliques, via les vaisseaux, et de défense, via les macrophages et les cellules dendritiques.

L'épiderme et le derme constituent le tissu cutané.

- L'hypoderme

Il forme la couche la plus profonde de la peau constituant le tissu sous-cutané. L'hypoderme est composé de tissu adipeux, plus ou moins épais selon les individus, dont les principales cellules sont les adipocytes. Cette couche joue un rôle majeur dans l'amortissement des chocs ainsi que dans la protection contre le froid, c'est la principale réserve énergétique de l'organisme. L'hypoderme assure également un rôle de soutien du tissu cutané. (2)(3)(4)

1.1.2. Innervation de la peau

La peau est richement innervée, à la fois par le système nerveux somatique et par le système nerveux autonome. Le système nerveux somatique, ou innervation centripète, est sensitif. Le système nerveux autonome, ou innervation centrifuge, assure l'horripilation des poils, le contrôle des sécrétions sudorales via les glandes sudoripares et la vasomotricité cutanée. (2)(3)

1.1.3. Variation de la structure de la peau

L'épaisseur de la peau est de taille variable en fonction du sexe, des zones anatomiques et de l'âge. Elle est généralement plus épaisse chez l'homme que chez la femme. L'épiderme mesure entre 1 et 4 mm, très fin au niveau des paupières (inférieur 0,1mm), il peut atteindre 1,5 mm au niveau des zones palmoplantaires. Le derme, plus épais notamment au niveau des mains et des pieds, peut atteindre 4 mm d'épaisseur au niveau du dos. Du stade nourrisson au stade vieillard, l'épaisseur et les caractéristiques de la peau évoluent tout au long de la vie. (5)(6)(2)

1.2. Les fonctions de la peau

La peau est un organe complexe constituant l'organe le plus étendu (surface) et le plus lourd de l'organisme humain. Cet organe présente plusieurs fonctions :

- Fonction de protection de l'organisme

Il s'agit de sa principale fonction, la peau est une barrière physique protégeant l'organisme contre les agressions extérieures. La peau protège l'organisme face aux micro-organismes, agents chimiques et infectieux et également contre les rayonnements ultraviolets. Au-delà de la protection vis-à-vis des agressions du milieu extérieur, la peau

assure également un rôle de barrière contre la perte liquidienne grâce à sa fonction de membrane semi perméable. (7)

- Fonction de thermorégulation

La peau assure le maintien de la température corporelle grâce au phénomène de transpiration par la sécrétion de sueur via les glandes sudoripares. Cette dernière augmente avec la température et entraîne un rafraîchissement grâce à l'évaporation de surface. L'inverse se produit lors de la diminution de température.

- Fonction de perception

La peau est un organe sensoriel constitué de différentes terminaisons nerveuses. Elle présente donc un rôle de récepteur sensoriel et de transmission des informations au système nerveux permettant une sensibilité à la douleur, à la pression et à la détection des variations de température, des températures élevées ou basses.

- Fonction métabolique

La peau est le principal site de synthèse de la vitamine D via les kératinocytes soumis aux rayons ultraviolets. La vitamine D permet la fixation du calcium au niveau de la matrice osseuse. La sécrétion de sueur est décrite comme une voie d'excrétion du fer.

- Fonction thymique

Sous l'action des ultraviolets, les kératinocytes produisent des endorphines qui interviennent dans la régulation thymique de l'organisme. En l'absence de cette stimulation, des syndromes dépressifs peuvent apparaître, pouvant expliquer la plus grande fréquence observée d'épisodes dépressifs durant la période hivernale.

- Fonction socioculturelle

La peau est un moyen de communication avec l'extérieur grâce à sa couleur, son odorat et sa texture. (8)(5)

1.3. Les annexes de la peau

La peau est constituée de différentes annexes cutanées, les glandes cutanées et les phanères. Les glandes cutanées sont de différents types : les glandes sébacées, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sudoripares eccrines. Les phanères correspondent aux poils et aux ongles. L'ensemble de ces annexes forme trois appareils :

- Appareil pilosébacé

Une glande sébacée, glande produisant le sébum via les sébocytes, est souvent annexée à un follicule pileux afin de former un follicule pilosébacé.

Le sébum est un des composants du film hydrolipidique de la peau. Il permet d'éviter les pertes en eau, est à l'origine du pH de la peau, est responsable de l'odeur corporelle et joue un rôle lubrifiant des poils et des cheveux.

Il existe différents types de follicules pileux : le follicule terminal, un long et solide poil retrouvé au niveau du cuir chevelu, de la barbe ainsi que des régions génitales et axillaires ; le follicule duveteux, plus fin et retrouvé au niveau des duvets ; le follicule sébacé, retrouvé sur le visage et le tronc. L'appareil pilosébacé a un rôle dans l'élaboration du poil et la production de sébum. (2)(9)

- Appareil sudoripare

Les glandes sudoripares apocrines sont associées à un follicule pileux et se trouvent donc dans les régions pileuses. Elles participent à la sécrétion de sueur apocrine responsable des odeurs individuelles et de la lubrification du poil.

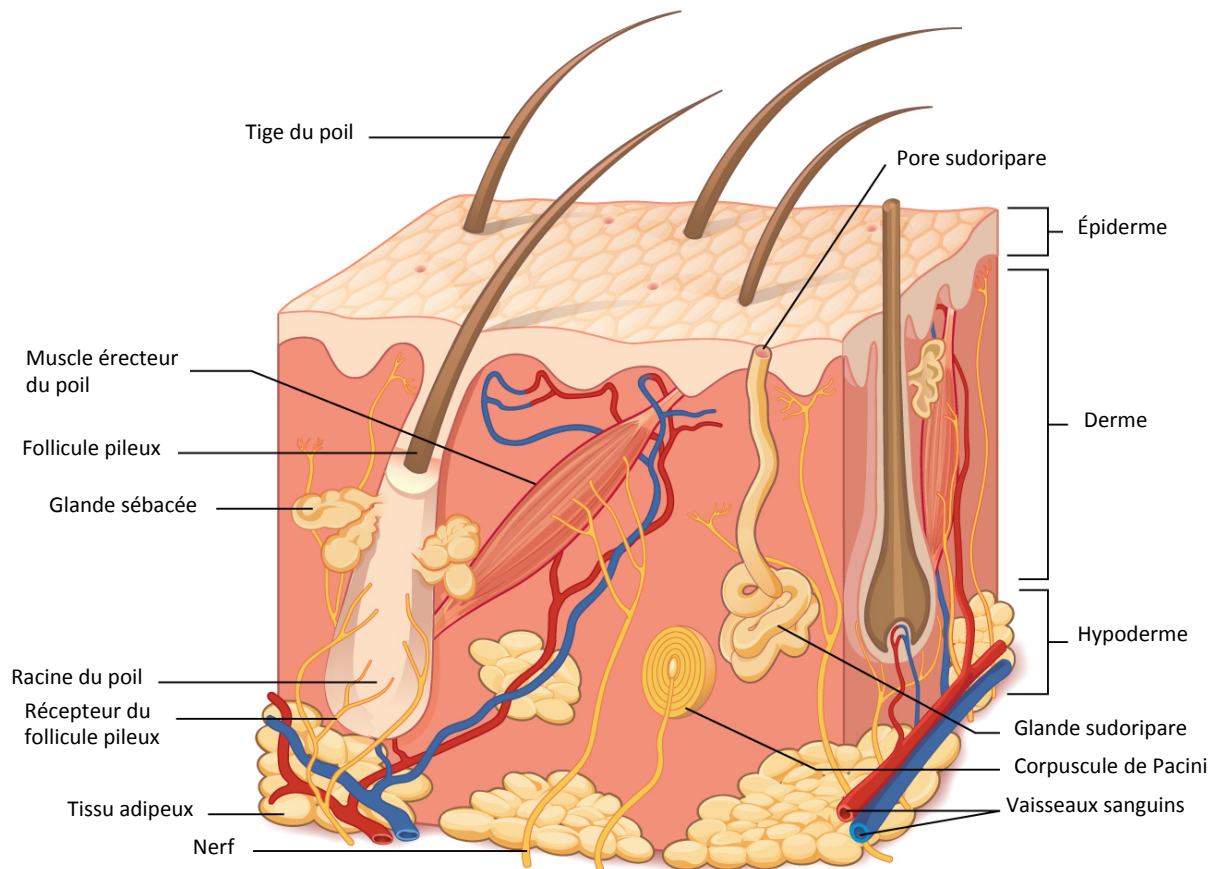
Les glandes sudoripares eccrines s'abouchent à la surface de la peau et se trouvent sur l'ensemble du corps. Elles participent à la sécrétion de sueur eccrine correspondant à la transpiration. Ces glandes participent à la thermorégulation du corps, l'hydratation de la couche cornée, l'équilibre du pH cutané, la défense immunitaire et la préhension.

L'appareil sudoripare participe à la production de sueur. (10)(9)(6)

- Appareil unguéal

L'appareil unguéal est communément appelé « ongle » mais il s'intègre dans un ensemble plus complexe composé de la racine, du repli sus-unguéal, des cuticules, de la matrice unguéale, de la lunule et de la lame unguéale. Il s'agit d'une annexe cutanée, composée de cellules kératinisées, située à l'extrémité supérieure des doigts et des orteils. L'appareil unguéal participe à la formation de l'ongle, la protection des extrémités, la préhension, la sensibilité pulpaire et joue un rôle esthétique. (11)(12)(13)

Figure 1 : La peau (14)



1.4. Lésions de la peau

1.4.1. Définitions

Les lésions de la peau correspondent à toutes altérations visibles de la structure ou de l'aspect normal de la peau.

Une lésion élémentaire correspond à une lésion initiale, observée à l'œil nu. Il s'agit du mode de réponse de la peau aux agressions et aux maladies. Une lésion élémentaire peut être seule ou associée à d'autres lésions. Elle peut évoluer dans le temps et subir des modifications dues à des facteurs surajoutés. Une lésion secondaire correspond à une évolution de la lésion élémentaire, que ce soit une progression ou une régression.

1.4.2. Les différents types de lésions

Les lésions de la peau sont de différents types et peuvent varier selon leur relief, couleur, taille, forme et consistance. L'interrogatoire et l'examen physique du patient, grâce à l'inspection et la palpation, permettent d'élaborer un diagnostic. Lors de l'examen, il est donc primordial d'observer la distribution, l'arrangement et la morphologie des lésions.

Toutefois, des investigations complémentaires, grâce à un examen histopathologique, peuvent parfois être nécessaires lorsque le diagnostic ne peut être posé.

Il n'y a qu'un seul signe fonctionnel spécifique de la peau, il s'agit du prurit. C'est une sensation de démangeaison dont l'intensité de la sensation ressentie est variable selon les individus. Il s'agit d'un signe subjectif.

Ces lésions cutanées correspondent à des modifications visibles et/ou palpables. Elles peuvent être planes, surélevées ou creusées voire dans certains cas, associer différents critères.

- **Lésions planes**

Les macules sont des lésions visibles mais non palpables, elles correspondent à des taches planes et sans relief sur la peau. Elles sont dues à des anomalies de l'épiderme et/ou du derme.

Pigmentée ou dépigmentée, la couleur des macules est variable. Allant de blanc à brun, la couleur la plus fréquemment rencontrée est le rouge.

Généralement de petite taille (entre 5 et 20 mm), ces lésions peuvent confluer pour donner de grands placards aux bords plus ou moins réguliers.

Les macules peuvent être classées selon les catégories suivantes :

- Érythème

Un érythème correspond à une rougeur du tégument, localisée ou diffuse, qui s'efface à la vitropression. La principale cause de l'érythème est une vasodilatation des capillaires du derme superficiel.

Un érythème peut être actif, sa couleur sera rouge franc et il y aura une augmentation de la chaleur locale. Lorsque de grands placards rouge vif confluent, on parle d'érythème scarlatiniforme. Lorsque les macules sont petites, multiples, rouges, inégales et non confluentes, on parle d'érythème morbiliforme. Lorsque les lésions sont arrondies ou ovales, roses pâles et bien délimitées, on parle d'érythème roséoliforme. Lorsque l'érythème est localisé sur les régions découvertes, cela correspond à une photodermatose.

Un érythème peut être passif, dû à une stase veineuse, sans inflammation et de couleur violacée. Cela peut être un livédo, marbrures en réseau violacé sur une peau d'aspect normal, ou encore des acrocyanoses et engelures, atteintes des extrémités des membres dues au froid.

- Pupura

Le purpura est dû à une hémorragie intracutanée. Il se manifeste par des taches de couleur rouge foncé qui résistent à la vitropression.

- Angiome stellaire et télangiectasies

Il s'agit de petites dilatations localisées au niveau des capillaires cutanés. L'angiome stellaire correspond à de petits points rouge vif d'où partent des arborisations sinueuses en forme d'étoile. Les télangiectasies sont des traits fins et tortueux ayant une arborisation en réseau.

- **Lésions surélevées**

Les lésions surélevées sont en relief par rapport au plan cutané, elles sont donc palpables. Ces lésions peuvent se différencier par leur taille, leur localisation et leur contenu qui peut être solide ou liquide.

- Les papules sont des lésions de petite taille (inférieure à 1 cm de diamètre) et solides. Elles sont sans contenu liquidien, sans pu ni sérosité. La surface cutanée n'est pas altérée. Les papules sont une résultante d'une lésion épidermique et/ou dermique.

- Les plaques sont des lésions palpables de plus de 1 cm de diamètre. Elles peuvent résulter de la fusion de papules.

- Les vésicules correspondent à une élévation cutanée de petite taille (inférieure à 1 cm de diamètre), saillante, remplie de sérosité et souvent prurigineuse. Elles peuvent apparaître soit à la suite d'un œdème intercellulaire ou suite à une lésion cellulaire, touchant les cellules de la couche de Malpighi. Il existe différentes étiologies de dermatoses vésiculeuses comme l'herpès, le zona, la varicelle et l'eczéma.

- Les bulles sont des lésions liquidienues circonscrites de plus de 1 cm de diamètre d'origine intra-épidermique ou sous épidermique. Elles peuvent contenir un liquide clair, séreux ou hémorragique.

- Les pustules sont des lésions cutanées circonscrites contenant un liquide trouble ou purulent. Les pustules peuvent être folliculaires, et témoigner d'une atteinte du follicule pilo-sébacé, ou être non folliculaires.

- Les squames sont des proliférations anormales de la couche cornée. Elles sont peu adhérentes et se détachent facilement à la surface de la peau.

- La kératose correspond à un épaissement, plus ou moins épais, de la couche cornée. La peau est dure au toucher et rugueuse.

- Les tubercules sont des lésions palpables intradermiques par un infiltrat cellulaire profond, siégeant au niveau du derme. Leur évolution est lente et elles ont tendance à laisser une cicatrice lors de leur régression.

- Les nodules sont des lésions de forme ronde, palpables, solides et de plus de 1 cm. Elles siègent au niveau du derme ou de l'hypoderme.

- **Lésions creusées**

Certaines lésions cutanées correspondent à une modification de la surface et/ou de la consistance de la peau.

- L'atrophie correspond à une modification de la consistance de la peau. Il y a une diminution voire une disparition de tissus épidermique, dermique ou hypodermique. Le tégument s'en trouve aminci et ridé.

- L'érosion correspond à une perte partielle ou entière de l'épiderme. C'est une lésion humide et suintante qui se recouvre d'une croûte lors de la guérison. Cette dernière se fait sans cicatrice. Une fissure est une érosion linéaire de la couche cornée qui peut s'étendre jusqu'au derme.

- Une excoriation correspond à une perte de l'épiderme et d'une partie du derme profond. Cette lésion est secondaire à un traumatisme, dû à une action de grattage ou à une blessure exogène. Suite à la guérison, il y aura une cicatrice.

- Un ulcère correspond à la perte complète de l'épiderme et du derme qui peut s'étendre au tissu sous-cutané. Cette lésion ne guérira pas de manière spontanée, si elle guérit, elle laissera une cicatrice.

- La gangrène et la nécrose correspondent à une mort tissulaire. Dans un premier temps, sur le tissu sera observé une perte de sensibilité puis un refroidissement et enfin une coloration noire signant la mort tissulaire.

- **Lésions mixtes**

Les lésions vues précédemment peuvent parfois s'associer entre elles. C'est le cas pour les lésions dites érythématosquameuses, papulopustuleuses, papulovésiculeuses, papulokératosiques, papulonécrotiques ou de scléropathie. Différents types de lésions peuvent coexister chez un même individu. (15)(16)(17)

Les lésions élémentaires signent une atteinte de la peau et permettent de décrire les affections cutanées. Ces dernières peuvent être dues à des agressions d'étiologies traumatiques, chimiques ou bien encore infectieuses mais également en lien avec des troubles immuno-allergiques.

Certaines atteintes cutanées peuvent être dues à des atteintes iatrogènes c'est à dire provoquées par un acte médical ou bien par des médicaments. Différentes classes de médicaments sont aujourd'hui suspectées.

Des exemples marquants de réactions cutanées sont à souligner. Citons les réactions de photosensibilité, pouvant survenir à la prise de médicaments appartenant à la famille des fluoroquinolones et l'apparition de lipodystrophie suite à la prise d'antiviraux ou encore d'érythèmes suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Parmi les médicaments induisant des atteintes cutanées, plusieurs classes de médicaments anticancéreux sont en cause. Parfois ces propriétés sont suspectées dès l'identification de leur mécanisme d'action cytotoxique, soit parfois découvertes lors du recueil des données de pharmacovigilance. (18)(19)(20)

2. Les médicaments anticancéreux : mécanismes d'action et classification

2.1. Quelques données épidémiologiques sur le cancer

En 2012, les données mondiales ont recensé une incidence annuelle de plus de 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès en lien avec le cancer. Les prévisions estiment à l'avenir une augmentation continue d'année en année, notamment en lien avec la croissance démographique et le vieillissement de la population. Les projections pour ces 20 prochaines années font état d'un accroissement de plus de 70% de nouveaux cas.

En France en 2015, ce sont plus de 385 000 nouveaux cas de cancers qui ont été estimés pour 150 000 décès. Le cancer le plus fréquent chez l'homme est celui de la prostate, suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal. Chez la femme, le cancer le plus fréquemment rencontré est celui du sein, puis le cancer colorectal et enfin le cancer du poumon. Environ 30% des décès par cancer sont imputables à des risques alimentaires et comportementaux : tabagisme, consommation d'alcool, indice élevé de masse corporelle, manque d'exercice et consommation limitée en fruits et légumes.

Les projections pour les années 2030 font état de plus de 26,4 millions de nouveaux cas et 17 millions de décès. (21)(1)(22)

2.2. Mécanismes d'action des médicaments anticancéreux

La prise en charge médicamenteuse des pathologies tumorales n'est apparue que durant la période d'après seconde guerre mondiale faisant suite à une prise en charge exclusivement chirurgicale. Historiquement, les premiers médicaments anticancéreux ont un mécanisme d'action centré sur le cycle cellulaire.

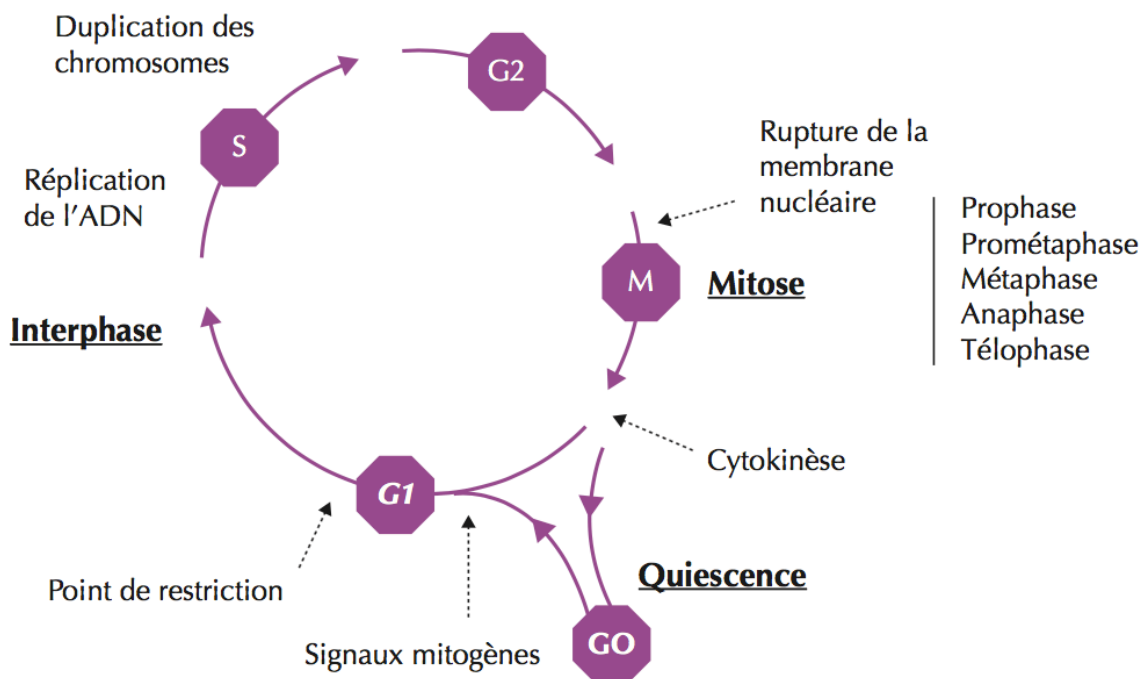
En effet, le cycle cellulaire présente plusieurs étapes faisant intervenir de nombreux modulateurs. Dans un contexte physiologique, la division cellulaire est le processus fondamental au cours duquel une cellule mère se divise pour donner naissance à deux cellules filles. Le cycle cellulaire est le processus programmé complexe et régulé qui constitue et délimite les phases de la vie d'une cellule, depuis sa formation par division d'une cellule mère jusqu'à sa division en cellules filles. Plusieurs phases constituent ce cycle :

- G1 : croissance et préparation à la synthèse de l'ADN
- S : réplication de l'ADN
- G2 : croissance et préparation à la mitose
- M : mitose

La mitose est constituée d'une succession de quatre phases : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

Il existe une phase appelée G0 correspondant à une phase où les cellules sont dans un état de quiescence.

Figure 2 : Le cycle cellulaire (23)



La progression dans le cycle cellulaire s'effectue dans un ordre précis et finement régulé par de nombreuses protéines. Elle est sous le contrôle de mécanismes de phosphorylation réalisés par des protéines kinases appelées kinase cycline dépendante ou CDK. Les CDK sont actives lorsqu'elles sont liées aux cyclines. Cette association s'effectue de manière transitoire entre les différentes CDK et les cyclines existantes.

Des points de contrôle sont présents au cours du cycle cellulaire et ils sont au nombre de trois. Le premier est déterminant et se situe en phase G1, il est appelé point de restriction. Le second se trouve en phase S et s'assure de la bonne réplication de l'ADN. Le troisième s'effectue entre les phases G2 et M avant la rupture de la membrane nucléaire et la répartition du matériel génétique dans chacune des deux cellules filles.

D'un point de vue physiopathologique, le processus de cancérisation abouti à la perte de la régulation du cycle cellulaire. D'après le Larousse, le processus de cancérisation correspond à la « transformation en cancer ». Les cellules cancéreuses prolifèrent de manière incontrôlée, perdent leur capacité de différenciation cellulaire, envahissent les tissus adjacents et peuvent métastaser. L'inhibition de la croissance tumorale et la diminution du nombre de cellules tumorales sont les objectifs des traitements anticancéreux, c'est pour cela qu'ils ciblent une ou plusieurs étapes du cycle cellulaire. (24)(25)

Les traitements médicamenteux anticancéreux sont composés de la chimiothérapie cytotoxique, de l'immunothérapie, de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées. La

chimiothérapie dite « classique » exerce une action sur les tissus à fort pouvoir de prolifération dont le tissu tumoral. Les thérapies ciblées sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires présentes ou susceptibles d'être impliquées dans la physiopathologie tumorale. Ces médicaments peuvent être classés selon leur mécanisme d'action, c'est-à-dire centré sur l'ADN ou non.

Les thérapies dites ciblées sont considérées comme une avancée majeure dans la prise en charge des pathologies tumorales. En effet, leur efficacité a très significativement modifié le pronostic de certains cancers. Aussi, les années 2000 sont souvent considérées comme un cap franchi dans les modalités de prise en charge en cancérologie. En partie 3 de ce travail, nous avons souhaité étudier les notifications d'effets indésirables notamment dermatologiques en nous intéressant à cette subdivision « thérapies ciblées » et « autres médicaments anticancéreux disponibles (thérapies non ciblées) ».

2.3. Classification ATC

Plusieurs classifications des médicaments existent, la plus communément reconnue dans le domaine de la pharmacovigilance est la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Celle-ci comporte 5 niveaux :

- 1^{er} niveau : définit le groupe anatomique
- 2^{ème} niveau : définit le sous-groupe thérapeutique ou pharmacologique
- 3^{ème} niveau et 4^{ème} niveau : définissent le sous-groupe pharmacologique, chimique ou thérapeutique
- 5^{ème} niveau : précise la substance chimique

Selon la classification ATC, les médicaments anticancéreux se trouvent dans la partie L dénommée « Antinéoplasiques et immunomodulateurs ». Cette catégorie est divisée en 4 sous parties contenant les antinéoplasiques, la thérapeutique endocrine, les immunostimulants et les immunosuppresseurs. (26)(27) [Annexe 1]

2.3.1. L01 Antinéoplasiques

Les antinéoplasiques correspondent aux médicaments utilisés lors de chimiothérapies cytotoxiques. Ils sont utilisés pour lutter contre la prolifération des cellules tumorales.

Les antinéoplasiques sont composés des agents alkylants, des antimétabolites, des alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle, des antibiotiques cytotoxiques et apparentés ainsi que des autres antinéoplasiques non classés dans les catégories précédemment citées.

2.3.1.1. L01A Agents alkylants

Les alkylants représentent la plus ancienne famille historique d'agents anticancéreux. Ils sont issus de la recherche militaire et ont notamment été utilisés comme arme chimique durant la première guerre mondiale sous la forme de gaz dit moutarde.

Grâce à leurs propriétés électrophiles, les agents alkylants se lient de manière covalente aux groupements nucléophiles de la double hélice de l'ADN ou des protéines, et y transfèrent des groupements alkyles. Ces réactions d'alkylation empêchent le bon déroulement de la division cellulaire, en altérant la réplication de l'ADN, et sont à l'origine d'un effet mutagène ou cytotoxique de ses molécules.

Ces agents alkylants peuvent être monofonctionnels, en formant un lien unique avec l'ADN, ou bifonctionnels lorsqu'ils créent des ponts entre les chaînes d'ADN.

Il existe plusieurs classes d'alkylants :

- **L01AA Analogues de moutarde azotée**

Dérivant du gaz moutarde, les moutardes azotées ont été les premiers alkylants à être utilisés en chimiothérapie, essentiellement dans le cas de leucémies et de lymphomes. Elles forment un ion aziridinium électrophile qui sera à l'origine de la formation d'un lien covalent avec les acides nucléiques.

Certains agents alkylants nécessitent d'être activés par métabolisation grâce au cytochrome P 450 au niveau du foie, les adduits obtenus sont alors actifs. C'est le cas du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

Médicaments : cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, chlorméthine, ifosfamide, trofosfamide, prednimustine, bendamustine

- **L01AB Alkylsulfonates**

Cette sous-famille est relativement restreinte, elle est composée uniquement de 3 principes actifs qui sont des alkylants bifonctionnels. En France, un seul médicament constitue cette famille, il s'agit du busulfan.

Médicaments : busulfan, tréosulfan, mannosulfan

- **L01AC Ethylèneimines**

Les principes actifs composant cette classe d'alkylant ont un point commun, ils comprennent tous un ou plusieurs cycles aziridines dans leur structure. L'élément principal de cette sous-famille est le thiotépa. Métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P 450, il est à l'origine de plusieurs ions aziridiniums portant l'effet pharmacologique.

Médicaments : thiotépa, triaziquone, carboquone

- **L01AD Nitrosurées**

Le mécanisme d'action des nitrosurées est caractérisé par la dégradation des molécules de cette classe en dérivés alkylants dans un milieu aqueux. Des ions isocyanates sont formés entraînant une carbamylation des protéines.

Médicaments : carmustine, lomustine, streptozocine, fotémustine, sémustine, nimustine, ranimustine

- **L01AG Époxydes**

Un seul représentant est à nommer, il s'agit de l'étooglucide utilisé dans le cas de cancer de la vessie. Ce dernier n'est pas commercialisé en France. (28)(29)

Médicaments : étooglucide

- **L01AX Autres agents alkylants**

Le témozolomide et la dacarbazine sont des triazènes. Ils possèdent dans leur structure trois atomes d'azotes adjacents. Un ion méthyldiazonium est formé, il est à l'origine de la méthylation de l'ADN.

Le pipobroman est lui un dérivé de la piperazine alors que le mitobronitol est un analogue du manitol avec un élément brome qui possède une activité antinéoplasique. (30)(31)

Médicaments : témozolomide, dacarbazine, pipobroman, mitobronitol

2.3.1.2. L01B Antimétabolites

Les antimétabolites sont des agents cytotoxiques qui interagissent lors de la première étape du cycle cellulaire ou phase S. Ils peuvent, soit exercer une action directe sur la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, en agissant comme faux substrats, soit inhiber les enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques. Les antimétabolites, qui exercent un rôle antinéoplasique, sont classés selon leur analogie structurale avec les bases de l'ADN et/ou de l'ARN ou avec les enzymes.

- **L01BA Analogues de l'acide folique**

Les analogues de l'acide folique inhibent la synthèse de l'acide folique, ou vitamine B9, qui est un élément indispensable des voies de biosynthèse des bases de l'ADN et de l'ARN. Les cellules ayant une croissance rapide, dont les cellules cancéreuses, nécessitent des besoins conséquents en acide folique. Les analogues de l'acide folique, sont des

inhibiteurs compétitifs inhibant la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Médicaments : méthotrexate, raltitrexed, pémétrexed, pralatrexate

- **L01BB Analogues de la purine**

Les médicaments analogues des bases puriques présentent une homologie structurale avec les bases puriques que sont l'adénine et la guanine. Ils sont intégrés comme faux substrats lors de la synthèse de l'ADN et altèrent cette dernière. Les médicaments issus de cette famille sont dits antipuriques.

Médicaments : mercaptopurine, tioguanine, cladribine, fludarabine, clofarabine, nélarabine

- **L01BC Analogues de la pyrimidine**

Les médicaments analogues des bases pyrimidiques présentent une homologie structurale avec la thymine, la cytosine et l'uracile qui constituent les bases pyrimidiques de l'organisme. Leur action est similaire à la famille précédemment citée, ils sont intégrés comme faux substrats et altèrent la synthèse de l'ADN et de l'ARN. (32)

Médicaments : cytarabine, fluorouracile, tégafur, carmofur, gemcitabine, capécitabine, azacitidine, décitabine, fluorouracile en association, tégafur en association, trifluridine en association

2.3.1.3. L01C alcaloïdes végétaux et autres produits naturels

- **L01CA Vincaalcaloïdes et analogues**

Les vincaalcaloïdes sont issus de la pervenche de Madagascar et sont aussi appelés « poisons du fuseau mitotique ». En effet, ils inhibent la polymérisation des molécules de tubuline, protéine cytoplasmique, qui en s'assemblant forment les microtubules permettant l'organisation du fuseau mitotique. La cellule se trouve ainsi bloquée à ce stade sans avoir la capacité de poursuivre la division cellulaire et sera précipitée en apoptose.

Les vincaalcaloïdes bloquent la mitose par inactivation du fuseau, ils exercent donc une action antimitotique. (33)

Médicaments : vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine, vinflunine, vintafolide

- **L01CB Dérivés de la podophyllotoxine**

Dérivés semi-synthétiques de la podophyllotoxine (extrait des rhizomes et racines de certaines espèces de Podophyllum), les épipodophyllotoxines sont des molécules avec un mode d'action complexe.

Elles se lient à la tubuline et empêchent la formation de microtubules. Elles sont aussi inhibitrices de l'enzyme topoisomérase II, intervenant lors du processus de réplication de l'ADN. En effet, un complexe ternaire se forme entre le dérivé de la podophyllotoxine, l'ADN et l'enzyme topoisomérase II, empêchant ainsi l'activité de celle-ci. Enfin, elles entraînent des cassures de l'ADN. (34)(35)(36)

Médicaments : étoposide, téniposide

- **L01CC Dérivés de la colchicine**

Une seule molécule représente la famille des dérivés de la colchicine, il s'agit de la démécolcine, aussi appelé colcemid. Cette molécule, peu connue, empêche la polymérisation des microtubules. Les cellules sont alors bloquées lors de la mitose aboutissant à l'initiation du processus apoptotique. (37)

Médicaments : démécolcine

- **L01CD Taxanes**

Les taxanes sont des alcaloïdes qui dérivent de l'if. Ils exercent un rôle de stabilisateur du fuseau mitotique en empêchant les phénomènes de polymérisation/dépolymérisation des microtubules, processus indispensable de la mitose aboutissant à l'initiation du processus apoptotique. (38)

Médicaments : paclitaxel, docétaxel, paclitaxel poliglumex, cabazitaxel

- **L01CX Autres alcaloïdes végétaux et produits naturels**

La trabectédine est un alcaloïde tetrahydroisoquinoline initialement isolé à partir de l'organisme marin *Ecteinascidia turbinata*. Produite de manière synthétique aujourd'hui, c'est la seule représentante de cette classe.

La trabectédine se lie au niveau du petit sillon de la double hélice de l'ADN et entraîne une modification de la structure qui s'incline alors vers le grand sillon. Des adduits sont alors formés, ils viendront altérer la division cellulaire en bloquant le cycle cellulaire en phase G2/M. (39)(40)

Médicaments : trabectédine

2.3.1.4. L01D Antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées

- **L01DA Actinomycines**

La dactinomycine compose cette sous famille. Il s'agit d'un antibiotique, produit par *Streptomyces parvullus*, qui exerce un effet antinéoplasique. Il se lie à l'ADN et inhibe la synthèse de l'ARN. (41)

Médicaments : dactinomycine

- **L01DB Anthracyclines et substances apparentées**

Les anthracyclines sont des agents intercalants, c'est-à-dire qu'ils ont une structure moléculaire plane ce qui leur permet de s'insérer entre les deux brins d'ADN. Ils interagissent entre les 2 brins d'ADN et bloquent l'enzyme topoisomérase 2 chargée de couper et de dérouler les brins d'ADN lors du processus de réplication.

L'inhibition de l'enzyme entraîne alors des cassures au niveau de l'ADN. Ceci altère donc la réplication de l'ADN et entraîne la mort cellulaire. (42)

Médicaments : doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, aclarubicine, zorubicine, idarubicine, mitoxantrone, pirarubicine, valrubicine, amrubicine, pixantrone

- **L01DC Autres antibiotiques cytotoxiques**

La bléomycine est un antibiotique cytotoxique isolé à partir de *Streptomyces verticillus*. C'est un agent scindant qui entraîne des cassures simple brin ou double brin de l'ADN. (43)

La mitomycine est un antibiotique ayant un effet antinéoplasique isolé à partir de *Streptomyces caespitosus*. Ce composé est apparenté aux agents alkylants. De part ses propriétés électrophiles, elle forme des adduits avec l'ADN et empêche le bon déroulement de la réplication de l'ADN. (44)

L'ixabepilone est un analogue de l'épothilone B produit par *Sorangium cellulosum*. Il s'agit d'une nouvelle classe d'agent antinéoplasique exerçant un rôle stabilisateur des microtubules ce qui inhibe la division cellulaire. (45)

La plicamycine est un antibiotique isolé à partir de *Streptomyces plicatus*. Il s'agit d'un agent antinéoplasique qui a une faible activité cytotoxique. Elle a été utilisée pour son action hypocalcémiante dans les pathologies malignes s'accompagnant d'hypercalcémie dans les années 1980. (46)

Médicaments : bléomycine, plicamycine, mitomycine, ixabepilone

2.3.1.5. L01X Autres agents antinéoplasiques

- **L01XA Composés du platine**

Les complexes du platine sont constitués autour d'un atome de platine et nécessitent d'être activés par hydrolyse. Ils forment ensuite des ponts inter- et intra-brins entre les doubles brins d'ADN ou les protéines empêchant le bon déroulement de la division cellulaire. (31)

Médicaments : cisplatine, carboplatine, oxaloplatine, satraplatine, polyplatillen

- **L01XB Méthylhydrazines**

La procarbazine, unique représentant de cette sous-famille, possède des propriétés anticancéreuses grâce à son groupement méthylhydrazine. Elle exerce une action alkylante et entraîne la formation d'adduits méthyles à l'origine de cassures de l'ADN. (46)

Médicaments : procarbazine

- **L01XC Anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux, découverts en 1975 par Köhler et Milstein, font partie de l'immunothérapie. La reconnaissance des antigènes par les anticorps permet l'identification des éléments du non-soi par l'organisme. Cette caractéristique est décrite pour enrayer le processus tumoral où la division parfois anarchique induit la production de protéines aberrantes ou non présentes dans le génome humain. L'expression de ces éléments à la surface des cellules tumorales peut activer la réponse immunitaire afin d'éliminer ces éléments identifiés comme étrangers à l'individu. D'où l'intérêt d'utiliser des immunomodulateurs pour soit activer le système immunitaire, et ainsi favoriser l'identification des cellules tumorales comme des éléments étrangers, ou bien des immunodépresseurs afin de réprimer la multiplication de cellules tumorales d'origine immunitaire. L'utilisation d'anticorps en thérapeutique anticancéreuse a connu un réel essor à la fin des années 1990. Les anticorps monoclonaux produits ont pour objectif de permettre l'identification de lignées cellulaires ou de cibler des voies de transduction cellulaire ayant un rôle dans le développement de cancers. L'immunothérapie peut être définie comme active, lorsqu'elle entraîne la stimulation du système immunitaire, ou passive, lorsque des anticorps monoclonaux créés artificiellement sont transmis au patient.

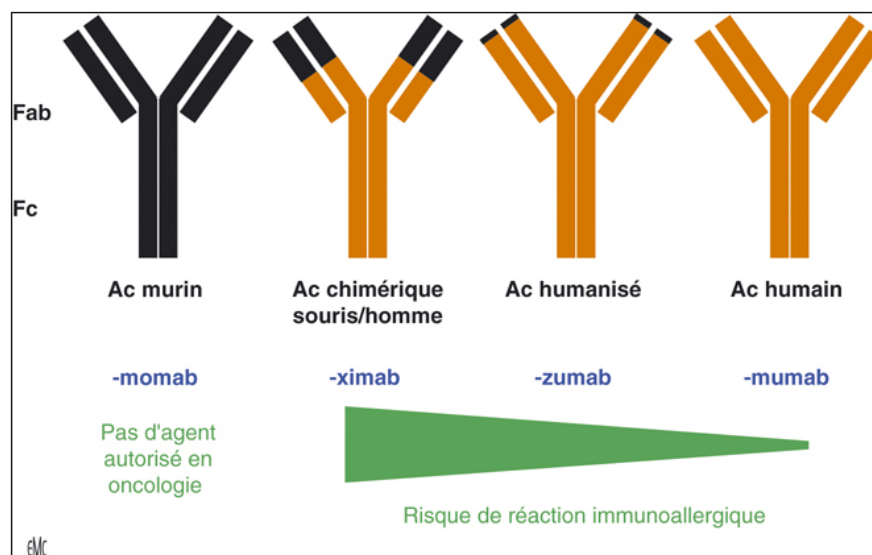
Les anticorps monoclonaux sont des molécules produites naturellement par le système immunitaire de l'organisme. Ils sont constitués de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes identiques deux à deux. Lorsqu'ils sont clivés, les anticorps monoclonaux donnent deux types de fragments différents : le fragment Fc qui varie peu et qui est responsable de la réponse immunitaire ; et deux fragments Fab qui sont variables et permettent la reconnaissance de l'antigène.

Les premiers anticorps monoclonaux à avoir été produits par l'homme l'ont été à partir de cellules murines. Ils ont été responsables de réactions immunologiques graves suite

à leur administration à l'homme. Des techniques d'humanisation des anticorps monoclonaux ont alors été développées. Selon leur composition, les anticorps monoclonaux ont un suffixe particulier établi selon la dénomination commune internationale :

- « -momab » : anticorps monoclonal murin
- « -ximab » : anticorps monoclonal chimérique
- « -zumab » : anticorps monoclonal humanisé
- « -mumab » : anticorps monoclonal entièrement humanisé (47)

Figure 3 : Évolution des anticorps monoclonaux (48)



Médicaments : édrécolomab, rituximab, trastuzumab, gemtuzumab, cétuximab, bévacizumab, panitumumab, catumaxomab, ofatumumab, ipilimumab, brentuximab védotine, pertuzumab, trastuzumab emtansine, obinutuzumab, dinutuximab, nivolumab, pembrolizumab, blinatumomab, ramucirumab, necitumumab, elotuzumab, daratumumab, mogamulizumab, inotuzumab, ozogamicin

- **L01XD Sensibilisants utilisés en photochimiothérapie/radiothérapie**

La photochimiothérapie, aussi appelé thérapie photo-dynamique, utilise des substances chimiques photosensibilisantes devenant toxiques lors de l'exposition à la lumière et en présence d'oxygène. Dans un premier temps, une perfusion intraveineuse d'un agent photosensibilisant est réalisée, dans un second temps une photo-illumination est réalisée. L'agent sera alors activé par une lumière du proche infrarouge, une réaction photochimique sera à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène qui entraîneront une destruction tissulaire. (46)

La radiothérapie est un moyen de traiter de manière locorégionale les cancers. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses, en les empêchant de se multiplier, tout en préservant au mieux les tissus sains adjacents.

Ces deux méthodes sont parfois utilisées en association lors de traitements anticancéreux ; ceci dans le but d'améliorer le contrôle local et la survie du patient. Les traitements agissent en synergie et se potentialisent l'un l'autre. (46)

Médicaments : porfimère sodique, aminolévulinate de méthyle, acide aminolévulinique, témoporfine, efaproxiral

- **L01XE Inhibiteurs de protéines kinases**

Au cours du cycle cellulaire, les kinases dépendantes des cyclines (CDK), qui sont des protéines kinases, interviennent et assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur des domaines sérine, thréonine ou tyrosine spécifiquement.

Les protéines kinases sont d'une très grande diversité et peuvent être classées en récepteurs transmembranaires ou en protéines intra-cytoplasmiques. Elles sont à l'origine de cascades de phosphorylation impliquant plusieurs protéines.

Les molécules inhibitrices de protéines kinases présentent un grand intérêt en oncologie. En effet, elles ciblent spécifiquement les voies de transduction cellulaires en bloquant le transfert de radicaux phosphates impliqués dans l'activation mitotique lors de la prolifération tumorale. Il s'agit principalement de molécules inhibitrices de tyrosine kinase.

Les inhibiteurs de protéines kinases possèdent un suffixe particulier qui permet de les différencier selon leur cible action :

- « -tinib » : la cible d'action est la tyrosine kinase
- « -anib » : la cible d'action est la tyrosine kinase spécialisée dans l'angiogénèse
- « -rafenib » : la cible d'action est la protéine RAF qui est une sérine thréonine kinase
- « -rolimus » : la cible d'action est la protéine kinase mTOR qui est une sérine thréonine kinase

L'imatinib est le premier traitement inhibiteur de protéines kinases à avoir été autorisé en 2001 dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Ce médicament, plus efficace et avec un meilleur profil d'effets indésirables que les chimiothérapies classiques, a révolutionné la prise en charge de cette pathologie. Il a permis de transformer un traitement lourd et une survie faible des patients, en un traitement oral quotidien avec des courbes de survie comparables à la population générale.

Suite à ce succès, de nombreux autres médicaments inhibiteurs de protéines kinases ont été développés grâce à l'identification de marqueurs génétiques impliqués dans le développement de tumeur. Ces traitements ont changé le mode de vie des patients notamment grâce à leur administration par voie orale.

Médicaments : imatinib, géfitinib, erlotinib, sunitinib, sorafénib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, témsirolimus, évérolimus, pazopanib, vandétanib, afatinib, bosutinib, vémurafénib, crizotinib, axitinib, ruxolitinib, ridaforolimus, régorafénib, masitinib, dabrafenib, ponatinib, tramétinib, cabozantinib, ibrutinib, ceritinib, lenvatinib, nintedanib, cediranib, tivozanib, palbociclib, osimertinib, alectinib, rociletinib, cobimetinib, midostaurine, olmutinib

- **L01XX Autres agents antinéoplasiques**

Ce groupe comprend les agents antinéoplasiques qui ne peuvent pas être classés dans les catégories précédentes. Ces molécules possèdent des actions diverses, en voici les principaux.

Des inhibiteurs particuliers de protéines kinases sont présents dont notamment des inhibiteurs de lipides kinases. Ces derniers possèdent le suffixe « -sib », leur cible d'action est la PI3 kinase delta qui exerce une action dans le processus d'oncogénèse. C'est le cas de l'idélalisib.

Des inhibiteurs du protéasome sont présents, leur suffixe est « -zomib ». Le protéasome est un système responsable de la dégradation des protéines intracellulaires. Il régule ainsi l'expression des protéines mises en jeu dans le déroulement du cycle cellulaire et de l'apoptose. L'inhibition de la fonction du protéasome va augmenter la concentration de protéines mal repliées ou altérées dans le cytoplasme, l'accumulation de ces éléments aura pour effet d'initier le processus apoptotique. Nous pouvons citer le bortézomib et le carfilzomib par exemple.

L'irinotécan et le topotécan sont également présents dans ce groupe. Ce sont des inhibiteurs de l'enzyme topoisomérase I. Les topoisomérases sont des enzymes chargées de contrôler l'enroulement des molécules de l'ADN lors du processus de réplication. La topoisomérase 1 coupe un seul brin de l'ADN alors que la topoisomérase 2 réalise des coupures bicaténares de l'ADN. L'inhibition de ces enzymes induit des lésions simples ou doubles brins au niveau de l'ADN. Celui-ci présente alors des anomalies de réplication qui seront à l'origine de l'effet cytotoxique et donc de la mort cellulaire.

Nous pouvons aussi noter la présence de l'hydrocarbamide qui bloque la ribonucléotide réductase. Cette enzyme intervient lors de la synthèse de l'ADN, elle est responsable de la transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides. L'inhibition de cette enzyme empêche la synthèse des désoxyribonucléotides qui constituent l'ADN.

Médicaments : amsacrine, asparaginase, altrétamine, hydroxycarbamide, lonidamine, pentostatine, miltéfosine, masoprocol, estramustine, trétinoïne, mitoguazone, topotécan, tiazofurine, irinotécan, alitrétinoïne, mitotane, pégaspargase, bexarotène, trioxyde d'arsenic, denileukine diftitox, bortézomib, célécoxib, anagrélide, oblimersène, sitimagène céradénovec, vorinostat, romidepsine, omacétaxine mépésuccinate, éribuline, panobinostat, vismodégib, aflibercept, carfilzomib, olaparib, idélalisib, sonidéigib, belinostat, ixazomib, talimogene laherparepvec, venetoclax, vosaroxin

2.3.2. L02 Thérapeutique endocrine

L'hormonothérapie est utilisée dans la prise en charge de cancers dits hormono-dépendants, c'est-à-dire que la prolifération de cellules cancéreuses se réalise sous l'effet d'hormones produites naturellement par l'organisme. C'est notamment le cas pour le cancer du sein et de la prostate. L'hormonothérapie permet le blocage de la production d'hormones et/ou de leur action afin d'empêcher le développement de tumeurs. Pour se faire, elle peut agir sur les récepteurs nucléaires des hormones, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou sur les étapes limitantes de la biosynthèse des hormones.

Les hormones impliquées peuvent être féminines, avec l'œstradiol et la progestérone, ou bien masculines, avec la testostérone. La sécrétion des hormones se réalise sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète l'hormone de libération des gonadotrophines (Gn-RH) qui va entraîner la sécrétion des hormones lutéinisante (LH) et folliculaire (FSH) par la partie antérieure de l'hypophyse. Ces dernières stimulent la sécrétion d'œstrogènes chez la femme et de testostérone chez l'homme. La sécrétion de ces éléments se fait manière pulsatile. De plus, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus.

L'hormonothérapie est de deux types, le traitement peut être soit médicamenteux soit non médicamenteux. Pour le premier cas, cela consiste en l'administration d'hormones ou d'antihormones, différentes hormones et dérivés sont disponibles dans la pharmacopée. Pour le second cas, une chirurgie ou une radiothérapie est instaurée en ciblant les organes producteurs des hormones concernées, les ovaires ou les testicules. (49)

2.3.2.1. L02A Hormones et apparentés

- **L02AA Œstrogènes**

Les œstrogènes sont des hormones naturellement synthétisées dans l'organisme au niveau des ovaires. Leur synthèse, de manière plus faible, est aussi possible dans les testicules, les glandes mammaires et surrénales ainsi que le tissu graisseux. Les œstrogènes assurent le développement, le maintien et le fonctionnement des organes génitaux chez la femme. Ils exercent aussi un rôle sur le système cardiovasculaire et le tissu osseux.

Trois œstrogènes différents existent : l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol ; leur précurseur commun est le cholestérol. L'œstrone est produit grâce à l'action de l'aromatase, enzyme retrouvée dans les cellules de la granulosa, à partir de l'androstènedione. L'action de l'aromatase sur la testostérone permet aussi de produire l'œstradiol. L'œstriol dérive de l'œstrone ou de l'œstradiol, il est retrouvé principalement chez la femme enceinte.

Diéthylstilbestrol, polyestradiol phosphate, éthinylestradiol et fosfestrol sont les molécules retrouvées sur le marché. Il s'agit d'œstrogènes de synthèse utilisés dans le traitement de certains cancers qui ne répondent plus aux traitements. (50)

Médicaments : diéthylstilbestrol, polyestradiol phosphate, éthinylestradiol, fosfestrol

- **L02AB Progestatifs**

La progestérone est une hormone synthétisée par le corps jaune au niveau des ovaires. Elle joue un rôle dans la préparation de l'utérus pour la grossesse en agissant sur l'endomètre. Elle est aussi responsable de l'apparition des menstruations à la fin du cycle menstruel.

L'endomètre, ou muqueuse utérine, se développe sous l'action des oestrogènes et de la progestérone. Si cette dernière n'est pas présente, l'endomètre se développe de manière trop importante ce qui peut favoriser l'apparition d'hémorragies génitales et le développement de tumeurs de l'utérus.

Les progestatifs présents sur le marché sont le mégestrol et la médroxyprogestérone (dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone) et la gestonorone (dérivé de la 17 α -hydroxy-19-norprogestérone hexanoate). Ces composés exercent un effet anti-oestrogénique ce qui ralentit le développement des cancers hormono-dépendants. Ces progestatifs sont prescrits lorsque les traitements anti-oestrogènes ou anti-aromatases entraînent des effets secondaires importants. (51)

Médicaments : mégestrol, médroxyprogestérone, gestonorone

- **L02AE Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines**

Les gonadotrophines sont les hormones qui agissent sur les gonades, à savoir les ovaires et les testicules, et exercent un rôle lors de la reproduction. Les deux hormones principalement sécrétées sont la FSH et la LH par l'hypophyse. L'hormone responsable de la sécrétion des gonadotrophines est la LH-RH. Aussi appelée hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, c'est une neuro-hormone sécrétée par les neurones de l'hypothalamus.

Les analogues de la LH-RH stoppent la sécrétion d'oestrogènes par les ovaires. En effet, l'administration de ces analogues supprime la sécrétion pulsatile de la LH-RH. Au niveau de l'hypophyse, les récepteurs de la LH-RH sont alors saturés et ne répondent plus aux différents stimuli. La même réaction se produit au niveau des récepteurs gonadiques de la LH et de la FSH. Leur fonction est alors inhibée.

Buséréline, leuproréline, goséréline, triptoréline et histréline sont les composants de ce groupe. Ils sont principalement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et du sein. (52)

Médicaments : buséréline, leuproréline, goséréline, triptoréline, histréline

2.3.2.2. L02B Antihormones et apparentés

- **L02BA Anti-œstrogènes**

Les médicaments anti-œstrogènes se lient sur les récepteurs aux œstrogènes. Ils exercent une compétition avec les œstrogènes naturellement synthétisés par l'organisme et agissent par effets antagonistes. Cependant, les trois composants de ce groupe diffèrent par leur mécanisme d'action.

Le tamoxifène et le torémifène appartiennent à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM). Le tamoxifène est un inhibiteur compétitif de la liaison des œstrogènes à leur récepteur. Son action est double et tissu-dépendante, il est à la fois antagoniste fort des œstrogènes sur le sein et l'utérus mais aussi agoniste faible des œstrogènes sur les vaisseaux sanguins et les os. Le torémifène est un dérivé du tamoxifène dont l'action est semblable à ce dernier. (53)

Le fulvestrant possède une analogie structurale avec les œstrogènes et appartient à la famille des régulateurs négatifs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERD). Il exerce une action antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes et induit leur dégradation. Son effet antagoniste est « pur », il n'exerce pas d'effet agoniste comme les médicaments précédemment cités. (54)

Médicaments : tamoxifène, torémifène, fulvestrant

- **L02BB Anti-androgènes**

Les anti-androgènes sont des médicaments utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Flutamide, nilutamide, bicalutamide et enzalutamide sont des anti-androgènes non stéroïdiens qui exercent une action périphérique au niveau de la prostate. Ce sont des antagonistes des récepteurs aux androgènes. Ils bloquent l'action de la testostérone, hormone masculine, sur l'organisme. (55)

Médicaments : flutamide, nilutamide, bicalutamide, enzalutamide

- **L02BG Inhibiteurs d'aromatase**

L'aromatase est une enzyme qui permet la production d'œstrogènes à partir des androgènes chez la femme ménopausée.

Les inhibiteurs de l'aromatase inhibent cette enzyme et donc la synthèse des œstrogènes. Les inhibiteurs peuvent être de deux types ; ceux de type I ont une structure stéroïdienne et exercent une action irréversible, c'est le cas de l'exémestane et du forméstane. Les inhibiteurs de type II ont une structure non stéroïdienne et exercent une action réversible. Nous pouvons citer l'anastrozole, le létrozole, le vorozole et l'aminoglutéthimide.

Ces médicaments sont utilisés dans le cas de cancer du sein chez la femme ménopausée. (56)

Médicaments : aminoglutéthimide, formestane, anastrozole, létrozole, exémestane, vorozole

- **L02BX Autres hormones antagonistes et agents reliés**

Le dégarélix est un antagoniste des récepteurs hypophysaires de la LH-RH. Il entraîne une diminution de la libération de gonadotrophines et par la suite, de sécrétion de testostérone par les testicules. Le dégarélix est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate qui est un cancer hormono-dépendant dont son développement est dû à la testostérone. L'abarélix exerce la même action mais n'est pas commercialisé en France. (57)

L'abiratéron est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Elle inhibe l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase responsable de la transformation de la prégénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, à savoir la dihydroépiandrostérone et l'androstène-dione. L'abiratéron est elle aussi utilisée dans le traitement du cancer de la prostate. (58)

Médicaments : abarélix, dégarélix, abiratéron

2.3.3. L03 Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs agissent sur le système immunitaire de l'organisme en modulant ses réactions, par stimulation ou freination. Différents types cellulaires participent à la réponse immunitaire de l'organisme, notamment les cytokines, représentés par les facteurs de croissance, les interférons et les interleukines. Ces médicaments peuvent être utilisés dans le domaine de la cancérologie comme anticancéreux ou pour lutter contre l'effet myélosuppresseur de certains traitements.

2.3.3.1. L03A Immunostimulants

- **L03AA Facteurs de croissance**

Les facteurs de croissance, naturellement produits par l'organisme, sont indispensables à la prolifération cellulaire et interviennent dans la régulation de l'hématopoïèse (les érythropoïétines et apparentés font partie d'une classification différente B03XA).

Le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée des granulocytes. L'administration de celui-ci entraîne une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, ainsi qu'une légère augmentation des monocytes et des lymphocytes. En effet, l'utilisation de

certaines chimiothérapies cytotoxiques peut être à l'origine de neutropénies et donc nécessite l'administration de facteur de croissance.

Les facteurs de croissance disponibles en France sont le filgrastim, le lenograstim et le pegfilgrastim. (59)

Médicaments : filgrastim, molgramostim, sargramostim, lenograstim, aneastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, balugrastim, empegfilgrastim

- **L03AB Interférons**

Les interférons sont des glycoprotéines intervenant dans le système immunitaire de l'organisme. Ils exercent des propriétés à la fois antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices.

Il existe trois différents types d'interférons : alpha, bêta et gamma. En cancérologie, l'interféron alpha est utilisé dans la prise en charge de leucémies à tricholeucocytes ou myéloïdes chroniques, lymphomes malins non hodgkiniens, sarcomes de Kaposi ainsi que certains mélanomes malins. L'interféron bêta est utilisé principalement dans le cas de la sclérose en plaques, l'interféron gamma lui est indiqué pour la granulomatose septique chronique ainsi que dans des cas d'ostéopétrose maligne sévère. (60)

Médicaments : interféron alpha naturel, interféron bêta naturel, interféron gamma, interféron alfa 2A, interféron alfa-2B, interféron alfa N1, interféron bêta 1A, interféron bêta 1B, interféron alfacon 1, peginterféron alfa 2B, peginterféron alfa 2A, albinterféron alfa 2B, peginterféron bêta 1A, cepeginterféron alfa 2B, peginterféron alfa 2B en association, peginterféron alfa 2A en association

- **L03AC Interleukines**

Les interleukines exercent un rôle de médiateur entre les cellules du système immunitaire. Elles sont chargées d'assurer les interactions entre les leucocytes. Ils existent différents types d'interleukines qui interviennent dans divers processus : inflammation, allergie, différenciation et maturation cellulaire. (61)

Les interleukines peuvent être utilisées dans certains traitements anticancéreux. L'adesleukine, par exemple, exerce une activité biologique comparable à l'interleukine 2 en stimulant la prolifération lymphocytaire. L'adesleukine est utilisée dans le traitement du cancer du rein. L'oprelvekin est une interleukine 11 recombinée, administrée en prévention de sévères thrombocytopénies causées par certaines chimiothérapies.

Médicaments : adesleukine, oprelvekin

- **L03AX Autres immunostimulants**

Cette catégorie contient différents immunostimulants qui n'ont pu être classés dans les catégories précédentes. Nous pouvons citer le vaccin du BCG, utilisé dans le traitement du carcinome urothélial non invasif de la vessie. La tasonermine est elle utilisée dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres, en association avec le melphalan (agent alkylant).

Médicaments : lentinan, roquinimex, vaccin BCG, pegadémase, pidotimod, poly I:C, poly ICLC, thymopentine, immunocyanine, tasonermine, vaccin contre le mélanome, acétate de glatiramère, histamine dihydrochlorure, mifamurtide, plérixafor, sipuleucel T, cridanimod, dasiprotimut-t

2.3.4. L04 Immunosuppresseurs

Les médicaments dits « immunosuppresseurs » inhibent l'activité du système immunitaire. Ils sont utilisés en prévention du rejet suite à une greffe d'organe, ainsi que pour traiter certaines maladies auto-immunes. Certains immunosuppresseurs sont parfois utilisés comme anticancéreux.

2.3.4.1. L04A Immunosuppresseurs

- **L04AA Immunosuppresseurs sélectifs**

Dans ce groupe, nous allons citer un seul médicament ciblant spécifiquement la kinase mTOR. C'est une sérine thréonine kinase, qui exerce un rôle d'immunosuppresseur sélectif. Il s'agit de l'évérolimus qui inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales. Ce dernier est notamment utilisé dans le traitement des cancers du sein et du rein. (56)

Médicaments : muromonab-CD3, immunoglobuline anti-lymphocytes (cheval), immunoglobuline anti-thymocytes (lapin), acide mycophénolique, sirolimus, léflunomide, aléfacept, évérolimus, guspérimus, éfalizumab, abétiumus, natalizumab, abatacept, éculizumab, bélimumab, fingolimod, bélatacept, tofacitinib, tériflunomide, aprémilast, védolizumab, alemtuzumab, bégélomab, ocrelizumab, baricitinib

- **L04AB Inhibiteurs du TNF alpha**

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est une cytokine impliquée dans l'inflammation et dans la réponse immunitaire.

Différents inhibiteurs du TNF alpha sont disponibles sur le marché. Cependant, ils sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies inflammatoires comme le psoriasis en plaques, la maladie de Crohn ou encore les polyarthrites rhumatoïdes.

Médicaments : étanercept, infliximab, afélimomab, adalimumab, certolizumab pégol, golimumab

- **L04AC Inhibiteurs d'interleukines**

Comme cité précédemment, les interleukines exercent un rôle de médiateur entre les cellules du système immunitaire. Les inhibiteurs d'interleukines bloquent l'activité biologique des interleukines ciblées : interleukines 1, 2, 6, 12, 17 et 23. Ils sont indiqués en prévention du rejet de greffe, dans la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes ainsi que des psoriasis.

Médicaments : daclizumab, basiliximab, anakinra, rilonacept, ustékinumab, tocilizumab, canakinumab, briakinumab, sécukinumab, siltuximab, brodalumab, ixékizumab, sarilumab

- **L04AD Inhibiteur de la calcineurine**

La calcineurine est une protéine qui agit sur le système immunitaire en permettant le développement des lymphocytes T. Elle exerce aussi un rôle sur le système musculo-squelettique, notamment sur le myocarde.

Les inhibiteurs de calcineurine sont des immunosuppresseurs qui exercent un rôle dans la prise en charge du rejet de greffe, mais aussi dans le cadre de dermatites atopiques. (62)

Médicaments : ciclosporine, tacrolimus, voclosporine

- **L04AX Autres immunosuppresseurs**

Dans ce groupe, nous allons trouver différents immunosuppresseurs dont certains possèdent des propriétés antitumorales.

Nous pouvons citer le thalidomide, utilisé dans le cas de myélomes multiples, tout comme le lénalidomide et le pomalidomide. Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, est retrouvé dans le traitement de différents cancers : broncho-pulmonaire, ovaire, vessie, sein et leucémie. La pirféridone est retrouvée dans le traitement des fibroses pulmonaires.

Médicaments : azathioprine, thalidomide, méthotrexate, lénalidomide, pirféridone, pomalidomide

3. Les médicaments anticancéreux : profil d'effets indésirables

Les médicaments anticancéreux ont une marge thérapeutique étroite et peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Ces derniers, d'intensités plus ou moins sévères, peuvent se manifester immédiatement après l'exposition au médicament ou survenir de

manière retardée, pouvant aller de plusieurs mois ou années, après le début ou la fin du traitement.

Le profil d'effets indésirables des médicaments anticancéreux a longtemps été considéré comme assez constant, touchant les lignées cellulaires à fort pouvoir de prolifération. Nous pouvons définir deux types d'effets indésirables dus aux médicaments anticancéreux. Ceux dits « communs » et en lien avec leur effet cytotoxique, ceux dits « spécifiques » retrouvés dans certaines classes d'anticancéreux. Ces effets indésirables « spécifiques » étaient jusqu'alors inconnus. Ils sont apparus dans les années 2000, avec de nouveaux médicaments ayant des mécanismes d'action différents.

3.1. Les effets indésirables communs des médicaments anticancéreux cytotoxiques

Les médicaments anticancéreux cytotoxiques exercent leur action sur les cellules cancéreuses et saines de l'organisme. Ils sont à l'origine de différents effets indésirables qui leurs sont communs.

3.1.1. La toxicité hématologique

La toxicité hématologique survient dans les jours suivant l'administration de la chimiothérapie. Elle se manifeste par une destruction des cellules souches hématopoïétiques, touchant toutes les cellules des lignées sanguines (érythrocytaire, granulocytaire, plaquettaire). Ceci présente un risque pour le patient pouvant se manifester par la présence d'une anémie, à l'origine de sévère fatigue ; d'une thrombopénie, augmentant le risque hémorragique ; d'une leucopénie, accentuant le risque d'infection. Dans certains cas, l'ensemble de ces effets est présent, nous parlons alors d'aplasie médullaire.

L'administration, d'érythropoïétine et/ou de facteurs de croissance hématopoïétiques, peut être indiquée en prévention ou dans le cadre de la prise en charge de ces effets indésirables.

La toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose-dépendante le plus souvent. Pour limiter ces risques, il est nécessaire de réaliser une numération formule sanguine (NFS), pour identifier et quantifier les cellules sanguines, avant chaque nouvelle cure. La posologie des médicaments anticancéreux ainsi que leurs intervalles d'administration peuvent aussi être adaptés. (63)(64)

3.1.2. La toxicité gastro-intestinale

La toxicité gastro-intestinale, très mal vécue par les patients, est fréquemment rencontrée lors de traitement anticancéreux. Elle se manifeste par différents effets, pouvant

être d'origine centrale ou locale, comme les nausées, les vomissements, les diarrhées et les atteintes des muqueuses des voies digestives (mucites et stomatites).

Les nausées et vomissements entraînent une altération globale de l'état général ; c'est pourquoi, de puissants antiémétiques peuvent être administrés aux patients. Ce sont des antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine (appelés « sétrons ») ainsi que ceux de la neurokinine 1.

Les diarrhées peuvent être « classiques », survenant quelques jours après le traitement, ou profuses, survenant immédiatement après le traitement. Elles sont à l'origine de déshydratation et de surinfection. L'administration d'anti-diarrhéiques et une réhydratation sont alors indispensables.

L'atteinte des muqueuses des voies digestives entraînent une altération de l'état général des patients. Des mesures préventives sont alors indispensables concernant l'hygiène bucco-dentaire, les traitements symptomatiques étant souvent peu efficaces. Il est aussi possible d'observer des troubles du goût, avec une sensation de goût métallique en bouche. (46)

3.1.3. La toxicité dermatologique

La toxicité dermatologique se présente à la fois dans les effets indésirables communs et spécifiques des médicaments anticancéreux.

Concernant les effets indésirables communs, nous pouvons observer des troubles de la cicatrisation. Le processus de cicatrisation est alors ralenti par les médicaments anticancéreux qui inhibent la prolifération des cellules dans les tissus à renouvellement rapide. Ceci peut parfois s'accompagner de complications infectieuses plus ou moins graves. (65)

L'alopécie est elle aussi provoquée par la plupart des médicaments anticancéreux. Cet effet, stigmatisant et brutal, est très mal vécu par les patients. Une chute des cheveux et/ou des poils est observable dès le premier cycle de chimiothérapie, des prothèses capillaires sont alors proposées. Dans la majorité des cas, la repousse survient trois à six mois après l'arrêt du traitement. Souvent, les cheveux peuvent changer d'aspect (plus frisés ou plus blancs). Dans certains cas, nous pouvons observer des alopecies permanentes, dues principalement aux médicaments de la famille des taxanes. (66)

La réfrigération du cuir chevelu à l'aide d'un casque peut être préconisée. Cependant, cette méthode, dont l'efficacité est encore discutée, n'est pas toujours bien tolérée par le patient.

Les ongles des doigts ou des orteils, composés d'un tissu à renouvellement cellulaire rapide, sont aussi atteints par les médicaments anticancéreux. Leur pousse est ralentie, leur couleur est modifiée et la tablette unguéale peut changer d'aspect. Cette dernière peut être plus fine, fragile, ou molle. Elle peut aussi présenter des stries ou des points. (67)

3.1.4. La toxicité sur les gonades

Les traitements anticancéreux peuvent être responsables d'une toxicité sur les gonades. Cette toxicité est dépendante de l'âge du patient, les patients les plus jeunes ont une meilleure résistance, ainsi que du type de thérapie réalisée (dose, durée, en association ou non).

Une chimiothérapie anticancéreuse peut également avoir des conséquences sur la fertilité des patients. Chez l'homme, les spermatozoïdes peuvent être détruits de manière temporaire ou définitive. Chez la femme, la fonction ovarienne peut aussi être atteinte par altération des follicules ovariens. Une stérilité peut être observée à la fois chez l'homme et chez la femme, c'est notamment le cas dans les traitements constitués d'agents alkylants. (68)

Les médicaments anticancéreux peuvent présenter un effet tératogène. C'est à dire qu'ils peuvent être à l'origine de malformations chez l'enfant à naître lorsqu'une femme a été exposée au produit durant sa grossesse. Cet effet a été particulièrement détaillé chez l'animal grâce à de nombreuses études. Cependant, chez l'homme l'exploitation des données est plus complexe. (69)

3.1.5. La toxicité retardée

Les médicaments anticancéreux cytotoxiques exercent leur action sur l'ADN. Le système immunitaire peut lui aussi être atteint, par immunosuppression, permettant alors les infections virales, bactériennes, parasitaires et mycosiques.

Les médicaments anticancéreux peuvent être considérés comme mutagènes voire cancérogènes selon les altérations qu'ils provoquent sur l'ADN. Ce processus peut être à l'origine du développement de cancers secondaires. Les leucémies aiguës myéloblastiques secondaires d'apparition précoce, survenant deux à trois ans après le traitement, ou tardive, survenant cinq à sept ans après le traitement, peuvent être citées. (46)

3.1.6. Autres types d'effets indésirables

Les médicaments anticancéreux cytotoxiques peuvent être à l'origine d'autres effets indésirables communs.

L'asthénie est un effet indésirable majeur des traitements anticancéreux. Elle impacte de manière considérable la vie des patients, notamment dans la réalisation de tâches quotidiennes. Les compétences physiques et intellectuelles du patient sont touchées. L'asthénie est multifactorielle. Elle peut être causée par le cancer lui-même (altération de la formule sanguine) ainsi que par la prise de traitements adjuvants (les antalgiques par exemple) mais aussi par des altérations physiologiques ou psychologiques (dénutrition, troubles du sommeil, stress etc.). (70)

L'extravasation correspond à une fuite du médicament en dehors du réseau vasculaire à proximité du site d'administration. Cet effet indésirable peut survenir lors de l'administration de médicaments anticancéreux dans des conditions de débit de perfusion trop important, d'anomalie du retour veineux ou bien de mauvais positionnement de l'aiguille lors de la constitution de l'abord veineux. Elle doit être suspectée dès lors que des douleurs, des sensations de brûlures ou des picotements sont ressentis par le patient ou devant un œdème au point d'injection. L'extravasation peut être à l'origine d'une réaction inflammatoire, mais peut aussi entraîner de sévères complications pouvant aller jusqu'à la nécrose des tissus exposés. (71)

Un retard de croissance peut être observé chez l'enfant, souvent causé par un déficit hypophysaire en hormone de croissance (GH). Ce retard a pu être observé à la fois lorsque le traitement consistait en une chimiothérapie seule, mais aussi lorsque la radiothérapie était utilisée. Il est donc primordial de surveiller la croissance d'un enfant traité pour un cancer. Un trouble hormonal ou un traitement anticancéreux, ayant une action directe sur le cartilage de croissance ou sur le tissu osseux, peuvent aussi être à l'origine d'un retard de croissance chez l'enfant. (72)

3.2. Les effets indésirables spécifiques des médicaments anticancéreux

Des toxicités spécifiques de certaines classes de médicaments anticancéreux sont observables, en lien avec leurs propriétés pharmacologiques, contrairement aux toxicités liées à l'activité anticancéreuse des médicaments (vues précédemment).

3.2.1. Effets indésirables cardiaques

Certaines chimiothérapies anticancéreuses peuvent engendrer des effets indésirables cardiaques, c'est notamment le cas avec les anthracyclines et le fluorouracile. Ces complications peuvent aussi être retrouvées avec les alkylants, les taxanes ou encore certains anticorps monoclonaux (trastuzumab). L'effet indésirable le plus sévère est l'insuffisance cardiaque congestive.

Ces complications cardiovasculaires peuvent se manifester sous d'autres formes comme des arythmies, des troubles de la pression artérielle sanguine ou de la conduction, des péricardites ainsi que par des complications thromboemboliques.

La cardiotoxicité est souvent irréversible car les capacités de régénération du tissu cardiaque sont faibles. Avec les anthracyclines, cette toxicité est dose-dépendante et cumulative, elle peut être immédiate ou retardée. Une chimioprotection est possible par l'administration de dexrazoxane. Les agents alkylants peuvent être à l'origine de la survenue d'une insuffisance cardiaque, à des doses élevées (> 60 mg/kg/jour) et d'arythmie. Les taxanes peuvent entraîner l'apparition de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. Ils potentialisent l'effet cardiotoxique des anthracyclines lorsque l'administration est concomitante. Quant aux anticorps monoclonaux, principalement le trastuzumab, ils

potentialisent eux aussi la toxicité cardiaque des anthracyclines. Cependant, cette dernière est souvent réversible à l'arrêt du traitement. (73)

3.2.2. Effets indésirables rénaux et vésicaux

Les chimiothérapies anticancéreuses peuvent être à l'origine d'une néphrotoxicité. Cette atteinte rénale peut être obstructive, fonctionnelle ou organique.

Le cisplatine et le carboplatine sont responsables d'une toxicité rénale. Ils entraînent une accumulation de dérivés du platine dans les cellules rénales ce qui engendre une tubulopathie pouvant être suivie d'une nécrose tubulaire. En prévention, une hyperhydratation du patient est réalisée grâce à une perfusion de chlorure de sodium avant le traitement, entraînant une diurèse forcée et prévenant ainsi des lésions tubulaires.

Le méthotrexate ainsi que son métabolite peuvent précipiter dans le tubule rénal et entraîner une obstruction ainsi qu'une nécrose tubulaire. La néphrotoxicité de ce médicament dépend de la dose administrée. En prévention, une hyperhydratation du patient ainsi qu'une alcalinisation des urines sont réalisées.

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont responsables d'une toxicité vésicale due à l'un de leurs métabolites : l'acroléine. Cette dernière, éliminée dans les urines, est toxique pour la sphère vésicale. Elle entraîne des brûlures mictionnelles et des cystites hémorragiques. Cette toxicité est prise en charge par l'administration de mesna, agent cytoprotecteur qui se lie à l'acroléine avant son élimination. (74)

3.2.3. Effets indésirables pulmonaires

La toxicité pulmonaire est un phénomène essentiellement retrouvé avec la bléomycine. Elle peut apparaître selon deux mécanismes d'actions. Dans le premier cas, la toxicité pulmonaire peut être aiguë et réversible, en se manifestant par un syndrome interstitiel. L'arrêt de la bléomycine et l'instauration d'une corticothérapie permettront de pallier à ceci. Dans le second cas, la toxicité peut être chronique, en entraînant une fibrose pulmonaire irréversible. Dans de rares cas, le busulfan peut lui aussi être responsable de fibrose pulmonaire.

Le méthotrexate est un médicament pouvant être à l'origine d'effets indésirables impactant le tissu pulmonaire et pouvant se manifester sous la forme de pneumopathies interstitielles. (75)

3.2.4. Effets indésirables hépatiques

Le méthotrexate est aussi hépatotoxique, dû à son accumulation et celle de ses métabolites au niveau du foie. Cette toxicité hépatique peut être aiguë ou chronique. De manière aiguë, cela se manifeste par l'augmentation des enzymes hépatiques (anine aminotransférase ou

ALAT et aspartate aminotransférase ou ASAT), signant une cytolyse hépatique. Cette toxicité est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De manière chronique, cette toxicité peut être à l'origine de fibrose et de cirrhose hépatiques. (76)

3.2.5. Effets indésirables neurologiques

Le système nerveux peut être atteint lors de traitements anticancéreux.

Les dérivés du platine sont à l'origine de neuropathies périphériques progressives touchant les nerfs moteurs et sensitifs. Les alcaloïdes de la pervenche peuvent eux aussi entraîner cet effet. Au début, les neuropathies périphériques peuvent se manifester par la perte des réflexes ostéo-tendineux ainsi que par des paresthésies. Des troubles auditifs, visuels et moteurs peuvent aussi être observés. (77)

Une neurotoxicité centrale est aussi possible. C'est notamment le cas avec l'ifosfamide pouvant être à l'origine d'un état confusionnel, de désorientation, de somnolences, de crises d'épilepsie et de coma. Le cyclophosphamide et les alcaloïdes de la pervenche peuvent entraîner une hypersécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) qui aura pour conséquence une hyponatrémie. La cytarabine peut occasionner une atteinte cérébelleuse pouvant se manifester par une dysarthrie, une ataxie, un coma, des crises d'épilepsie et des troubles du comportement. Quant au méthotrexate, il peut engendrer des crises d'épilepsie. (78)

3.2.6. Effets indésirables sur l'appareil auditif

Les dérivés du platine sont des composés oto-toxiques. Ils peuvent engendrer des acouphènes, une altération voire une diminution de l'acuité auditive. Ces atteintes peuvent être unilatérales ou bilatérales et sont généralement irréversibles. (79)(80)

3.2.7. Effets indésirables cutanés

Certains médicaments anticancéreux sont responsables d'une toxicité cutanée. Le fluorouracile et les anthracyclines sont à l'origine d'un syndrome main pied. Ce dernier se manifeste par une érythrodermie, puis une desquamation au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. (81)

Les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéines kinases peuvent être eux responsables d'éruptions acnéiformes. Il s'agit de lésions papuleuses et pustuleuses, centrées sur les follicules pileux, localisées au niveau des zones séborrhéiques (visage, cuir chevelu, poitrine, dos et épaules). (82)

Des réactions de photosensibilisation sont possibles, notamment avec le fluorouracile, la capécitabine, la dacarbazine et les inhibiteurs de protéines kinases. Les zones exposées à la lumière (visage, cou, nuque, décolleté, mains et pieds) peuvent

présenter un érythème, une inflammation, voire des brûlures cutanées plus ou moins sévères. (83)(84)

Des modifications de la pigmentation sont fréquentes, elles peuvent être observées au niveau de la peau, des phanères et des muqueuses.

Une hyperpigmentation, induite par l'augmentation de l'activité des mélanocytes, peut être observée, notamment avec le fluorouracile, les anthracyclines et les alkylants.

Les inhibiteurs de protéines kinases peuvent être à l'origine d'une dépigmentation. Avec le pazopanib, ce sont plus de 50% des patients qui sont touchés. (85)

4. Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et stratégies de traitement

4.1. Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux

Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux constituent une entité à part entière dans les effets indésirables. En effet, certains de ces effets, comme l'alopecie ou le syndrome main-pied, sont largement décrits et connus depuis de nombreuses années. Cependant, la mise sur le marché de nouvelles thérapies dites « ciblées » a révélé des effets indésirables dermatologiques qui n'étaient jusqu'alors pas connus.

Le concept de thérapies ciblées est assez récent. Ces traitements anticancéreux ciblent les mécanismes de développement des cellules cancéreuses, et non les cellules cancéreuses elles-mêmes. Ces thérapies peuvent agir à différents niveaux dans le but de bloquer la croissance des cellules cancéreuses, inhiber l'angiogenèse, contrôler les réactions immunitaires et induire la mort cellulaire. Les cibles de ces thérapies sont diverses ; citons par exemple, MEK, mTOR, PI3 kinase et certaines CDK pouvant être ciblées lors de la transduction cellulaire. VEGFR et PDGFR sont des cibles de l'angiogenèse. CTLA4 et PD1 peuvent aussi être ciblées avec par des anticorps monoclonaux.

La première pathologie ayant bénéficié d'une thérapie ciblée est la leucémie myéloïde chronique. Cette pathologie se définit par la présence du chromosome de Philadelphie, qui est une anomalie chromosomique due à une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (t(9:22)). Ceci entraîne la formation d'une protéine nommée BCR-ABL ayant une activité tyrosine kinase surexprimée. L'imatinib, puissant inhibiteur de tyrosine kinase, fut la première thérapie ciblée à avoir été développée. Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM en 2001). Depuis, les thérapies ciblées se sont développées de manière considérable. Elles comprennent les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de protéines kinases et les inhibiteurs du protéasome.

Les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées sont à l'origine de nombreux effets indésirables, notamment dermatologiques. Ces effets peuvent être communs ou spécifiques de l'un de ces traitements.

4.1.1. Alopécie et aspect modifié

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alopécie est un phénomène fréquemment rencontré lors de la prise de médicaments anticancéreux.

Les chimiothérapies sont à l'origine d'une alopécie « brutale » survenant dès les premiers jours de traitement. Très souvent, lors de la repousse, les cheveux changeront d'aspect et de couleur (plus ou moins frisés et blancs).

Avec les thérapies ciblées, le phénomène d'alopécie est plus rare. De plus, il est dit « modéré » dû à son apparition progressive. Les cheveux peuvent, en revanche, devenir plus secs et cassants. Quant aux poils, ils peuvent présenter certaines anomalies comme une hypertrichose (pilosité excessive) ou une trichomégalie (poils ou cils anormalement longs) au niveau du visage.

L'hormonothérapie, quant à elle, peut entraîner un éclaircissement et une chute des cheveux. (86)

4.1.2. Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur intense associée à un phénomène de sudation ainsi que des rougeurs au niveau du visage, du cou et du buste. Elles sont principalement observées après un traitement par hormonothérapie pour un cancer du sein ou de la prostate. Les chimiothérapies peuvent elles aussi induire des bouffées de chaleur. Elles sont par exemple retrouvées avec les composés du platine, les taxanes, le fluorouracile ou la bléomycine. (86)

4.1.3. Éruptions acnéiformes

Comme nous avons pu le voir, les éruptions acnéiformes sont des lésions cutanées survenant principalement au niveau du visage et du buste, dès le début du traitement. Érythèmes, prurit et sensations de douleurs peuvent être associés à cette réaction.

Cet effet indésirable est très stigmatisant et peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie du patient, notamment dans les formes graves. Les éruptions acnéiformes surviennent essentiellement avec les thérapies ciblées, spécialement avec les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéines kinases inhibant le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor), qui est un facteur de croissance épidermique, MEK et mTOR. (86)

4.1.4. Xérose cutanée

La xérose cutanée correspond à une sécheresse de la peau et des muqueuses. Cet effet indésirable est très souvent observé chez les patients sous traitements anticancéreux que cela soit avec les chimiothérapies, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

Cette xérose peut être localisée ou diffuse, plus ou moins sévère et peut s'accompagner de sensations de tiraillement ainsi que d'un prurit.

Son impact sur la qualité de vie du patient peut être important. Elle peut en effet, être à l'origine de gerçures, de craquelures ou de fissures, pouvant être très douloureuses et pouvant engendrer une surinfection. (86)

4.1.5. Fissures cutanées

Les fissures cutanées peuvent se manifester lors d'une sécheresse cutanée importante. Elles sont présentes essentiellement sur les doigts, au niveau de la pulpe, et sur les pieds, au niveau des talons. Ces fissures sont douloureuses et impactent les activités quotidiennes des patients.

Les fissures cutanées sont un effet indésirable principalement retrouvé lors de l'utilisation de thérapies ciblées inhibant les récepteurs de l'EGF et de MEK. (86)

4.1.6. Érythèmes toxiques

Les érythèmes toxiques sont principalement provoqués par les chimiothérapies et plus rarement retrouvés avec les thérapies ciblées. Ils correspondent à des réactions cutanées présentant des caractères communs. Ces similitudes sont la présence d'érythèmes inflammatoires douloureux bilatéraux, localisés préférentiellement au niveau des mains, des pieds, des oreilles, du périnée, ou niveau des zones de contact. Ces réactions ne sont pas causées par une réaction allergique, il s'agit donc d'un mécanisme toxique dose-dépendant.

Le syndrome main pied est la réaction cutanée la plus connue de cette catégorie. (86)

4.1.7. Syndrome main pied

Le syndrome main pied (SMP) se traduit par un érythème sur les paumes des mains et/ou les plantes des pieds, de sensation douloureuse, pouvant être suivi d'une desquamation. Il est à souligner que ce syndrome est toujours bilatéral. Il impacte de manière importante la qualité de vie du patient en limitant ses gestes quotidiens.

Cet effet indésirable est spécifique des traitements anticancéreux. Le SMP est très fréquent avec les chimiothérapies, notamment avec la capécitabine et la doxorubicine. Il se manifeste dans ce cas-là par des lésions diffuses sur fond érythémateux. Avec les thérapies

ciblées, principalement celles exerçant un effet antiangiogénique, le SMP se présente sous la forme de lésions localisées hyperkératosiques sur les zones de contact. (86)

4.1.8. Hyperkératose

L'hyperkératose se manifeste par un épaissement de la couche cornée de la peau. Elle peut être bénigne, lorsqu'elle apparaît sous la forme d'un syndrome main pied par exemple, ou maligne, lorsqu'elle est à l'origine du développement de cancers cutanés.

Cet effet indésirable est un effet dit « de classe » car il se manifeste avec les inhibiteurs de protéines kinases ciblant la protéine RAF (sérine thréonine kinase). (86)

4.1.9. Cancers cutanés induits

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine du développement de cancers cutanés secondaires. Leur sévérité est variable, pouvant être bénigne, avec les papillomes, ou maligne, lorsqu'il s'agit de carcinomes épidermoïdes. Le plus souvent, il s'agit de carcinomes épithéliaux. Les cancers cutanés peuvent survenir pendant le traitement ou après la fin du traitement et ce, parfois plusieurs années plus tard.

Les thérapies ciblées peuvent être à l'origine du développement de cancers cutanés, notamment les médicaments inhibant la protéine RAF, exerçant un rôle dans l'oncogénèse. (86)

4.1.10. Syndromes sclérodermiformes

Les syndromes sclérodermiformes se caractérisent par l'apparition d'une sclérose cutanée. Dans un premier temps, un œdème bilatéral des membres touchés est observé. Dans un second temps, une fibrose s'installe, suite à la prolifération des composants du derme et de l'hypoderme, notamment des faisceaux de collagène. Un manque de souplesse ainsi qu'une induration cutanée seront présents. D'autre part, un érythème et une hyperpigmentation pourront être observés lors de la manifestation de cet effet indésirable. Les lésions sclérodermiformes se localisent préférentiellement sur les membres inférieurs. Les syndromes sclérodermiformes se différencient de la sclérodermie systémique par l'absence d'anticorps antinucléaires, de syndrome de Raynaud ou d'altération des capillaires sanguins digitaux.

Les syndromes sclérodermiformes peuvent être induits par les chimiothérapies, ils sont retrouvés avec la bléomycine, les taxanes et la gemcitabine. Ces réactions peuvent aussi survenir lorsque les médicaments sont utilisés en association comme avec les complexes doxorubicine-cyclophosphamide et tégaflur-fluorouracile. (86)

4.1.11. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est un trouble de la circulation sanguine touchant les extrémités qui se manifeste essentiellement au niveau des doigts. Le nez, les oreilles, les orteils et les mamelons peuvent aussi être touchés. Cette réaction se manifeste généralement lors d'une exposition au froid qui entraîne une vasoconstriction des vaisseaux. D'autres situations peuvent aussi être responsables de cette réaction comme les émotions, le stress et les traumatismes physiques.

Ce phénomène se déroule en trois phases : une phase syncopale, les doigts sont pâles, insensibles et froids ; une phase asphyxique, les doigts sont bleus, cyanosés et où des sensations de douleurs peuvent être ressenties ; et une phase érythémateuse, les doigts sont rouges et tuméfiés suite à une vasodilatation.

Le syndrome de Raynaud est retrouvé avec certaines chimiothérapies, principalement lors de la prise de bléomycine, de vinblastine et de cisplatine. (86)(87)

4.1.12. Extravasation

Comme nous l'avons vu antérieurement, l'extravasation est un effet indésirable pouvant se produire lors de la perfusion d'une chimiothérapie. Cette réaction peut engendrer de graves séquelles pour le patient.

Le risque d'extravasation est faible. Néanmoins, lorsque cela se produit, deux types de réactions peuvent s'observer. Certaines chimiothérapies seront dites « irritantes » et entraîneront des réactions inflammatoires locales, comme les composés du platine, les taxanes et plusieurs analogues de moutardes azotées. D'autres chimiothérapies seront dites « vésicantes » et provoqueront d'importantes réactions inflammatoires pouvant évoluer vers la nécrose. Il est possible d'observer cet effet avec les anthracyclines et les vincaalcaloïdes. (86)

4.1.13. Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, de manière immédiate, avec les médicaments anticancéreux. Les manifestations cliniques sont diverses : érythème, urticaire, prurit, angioedème, exanthème et flush facial. Le pronostic vital du patient peut être engagé, notamment lorsque des signes de réaction anaphylactique lui sont associés.

Cette réaction peut s'observer avec certaines chimiothérapies comme les taxanes ou les composés du platine. Avec les thérapies ciblées, l'hypersensibilité immédiate peut survenir avec l'administration de l'ensemble des anticorps monoclonaux. (86)

4.1.14. Toxidermies sévères

Les médicaments anticancéreux peuvent être responsables de toxicités cutanées. Ces toxidermies sont parfois graves notamment lorsqu'il s'agit d'un syndrome de Lyell, d'un syndrome DRESS ou d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Il est primordial de reconnaître les signes de gravité : fièvre, diffusion de l'érythème avec présence de vésicules, bulles ou pustules, œdème facial, atteinte des muqueuses, adénopathies périphériques ou anomalies du bilan biologique.

Les médicaments anticancéreux peuvent occasionner ces toxidermies sévères. Cependant d'autres classes de médicaments peuvent en être aussi responsables, surtout lorsqu'ils sont utilisés en association avec les médicaments anticancéreux. Avec les chimiothérapies, ces effets sont retrouvés lors de l'utilisation d'agents alkylants (busulfan, bendamustine), d'antimétabolites (fludarabine, méthotrexate, pémétrexed) ou encore certains taxanes. Pour les thérapies ciblées, les inhibiteurs de tyrosine kinases sont mis en cause, particulièrement les inhibiteurs de la protéine BRAF. Cette protéine exerce un rôle dans la croissance des cellules cancéreuses. (86)

4.1.15. Lupus

Une maladie lupique peut être induite par les médicaments anticancéreux. Dans la majorité des cas, il s'agira d'un lupus subaigu présentant des lésions cutanées. Ces lésions seront de couleur rose à rouge, de forme annulaire et présenteront un aspect squameux. De plus, elles seront principalement présentes sur les zones photo-exposées. Parfois, les médicaments anticancéreux peuvent réactiver un lupus préexistant ou engendrer un lupus *de novo*.

Cet effet indésirable peut survenir avec les chimiothérapies, de manière plus spécifique lors de l'utilisation de taxanes et d'analogues de la pyrimidine (fluorouracile principalement). Cette réaction peut aussi survenir lors de l'utilisation de l'hormonothérapie, avec les inhibiteurs d'aromatase ainsi que les anti-œstrogènes. (86)

4.1.16. Photosensibilité

La photosensibilité se manifeste par une rougeur des zones photo-exposées. Ces zones correspondent au visage, au décolleté, au cou, à la nuque mais aussi au dos des mains. Parfois les bras, les jambes et la face supérieure des pieds peuvent être touchés lorsqu'aucune protection vestimentaire n'est présente. Cette réaction se manifeste par un érythème et une inflammation. Cependant, des réactions parfois très sévères peuvent survenir entraînant la formation de bulles et le décollement de la peau. Cet effet indésirable peut survenir même lorsque les expositions solaires sont faibles.

La photosensibilité est un effet indésirable fréquent survenant avec les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Cette réaction est fréquente avec les analogues de

la pyrimidine (fluorouracile, capécitabine, tégafur), la dacarbazine et les inhibiteurs de protéines kinases (vandétanib, vémurafénib).

Il est à noter qu'il existe une réaction dite de « radiation recall ». Il s'agit d'un effet indésirable survenant suite à l'administration de médicaments anticancéreux associée à une radiothérapie. Ce phénomène se présente sous la forme d'une réaction inflammatoire aiguë située exclusivement sur la zone irradiée et survient plusieurs mois ou années après la radiothérapie.

De nombreux médicaments de chimiothérapies peuvent entraîner cet effet indésirable, les principaux sont les taxanes, la gemcitabine, la capécitabine et la doxorubicine. Pour les thérapies ciblées, cet effet est retrouvé avec certains inhibiteurs de protéines kinases (pazopanib, sorafénib, géfitinib) et anticorps monoclonaux (bévacizumab). (86)

4.1.17. Troubles de la pigmentation

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles de la pigmentation sont fréquents avec les médicaments anticancéreux. Ils touchent à la fois la peau, les phanères et les muqueuses.

Avec les chimiothérapies, les hyperpigmentations sont fréquentes. Elles sont d'apparition progressive et peuvent être localisées ou diffuses.

Avec les thérapies ciblées, ce sont des dépigmentations des cheveux et des poils qui sont observées. Les inhibiteurs de protéines kinases en sont à l'origine, notamment le pazopanib qui entraîne cet effet chez plus de la moitié des patients utilisant ce médicament. (86)

4.1.18. Modifications unguéales

Les ongles peuvent subir de nombreuses modifications à cause d'un traitement anticancéreux par chimiothérapies ou thérapies ciblées. Leur pousse peut être ralentie, des stries foncées appelées « lignes de Beau » peuvent être observées et enfin une chute spontanée de l'ongle peut être observée. Les ongles peuvent être plus fins ou plus fragiles et présenter un décollement ou un dédoublement. Des troubles de la pigmentation peuvent aussi être observés.

Les chimiothérapies, et notamment les taxanes, sont souvent à l'origine de modifications unguéales. Avec les thérapies ciblées, ce sont les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux qui sont responsables de ces troubles. Cependant, cela reste plus rare. (86)

4.1.19. Mucites

Une mucite correspond à une inflammation, plus ou moins grave, de la muqueuse buccale et/ou du tractus digestif. C'est une conséquence fréquente et très invalidante de la prise de médicaments anticancéreux.

De nombreuses chimiothérapies peuvent entraîner des mucites. Avec les thérapies ciblées, ce sont principalement les inhibiteurs de l'angiogenèse et de mTOR ainsi que les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF.

Il est à souligner qu'il existe des facteurs favorisant l'apparition de mucites comme l'âge du patient, son état buccodentaire, son statut nutritionnel ou encore les modalités d'administration des chimiothérapies. (86)

4.1.20. Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire est un effet indésirable se présentant sous la forme d'une lésion ne cicatrisant pas au niveau de la mâchoire. Une zone osseuse nécrosée est alors visible. Elle peut survenir suite à l'administration de médicament, cette réaction est fréquemment retrouvée avec les biphosphonates. Cependant, cette complication peut survenir suite à l'administration de thérapies ciblées ayant une activité antiangiogénique, comme le bévacizumab et le sunitinib, associées ou non à des biphosphonates. (83)(86)

4.2. Réponses aux effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux

Comme nous avons pu le voir, la prise en charge du cancer connaît des progrès constants. Cependant, des effets indésirables dermatologiques peuvent survenir à cause des médicaments anticancéreux. Il est primordial d'informer les patients avant le début des traitements car ces complications représentent une souffrance supplémentaire pour eux. Néanmoins, ces complications peuvent être soulagées et atténuées grâce à l'éducation des patients ainsi qu'à une hygiène et des soins adaptés selon les réactions.

4.2.1. De manière quotidienne

Les médicaments anticancéreux entraînent certaines conséquences au niveau de la peau des patients, elle est alors plus sensible et fragile. Une hygiène douce doit être adoptée par les patients au quotidien. L'eau très chaude est à proscrire car elle augmente la sécheresse et réactive l'inflammation de la peau. Les bains de longue durée sont donc déconseillés. La température idéale de l'eau se situe entre 30°C et 34°C.

Pour la toilette, il est recommandé aux patients d'utiliser leurs mains, à la place d'une fleur de douche ou d'un gant de toilette, car elles sont plus propres et douces. Il est préférable d'adopter des produits lavants respectant le pH cutané, sans savon et sans

parfum afin d'éviter de dessécher la peau. La peau sera ensuite séchée grâce à une serviette douce en tamponnant, plutôt qu'en frottant.

De plus, les médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine du dessèchement de la peau voire dans certains cas de sensations de démangeaison. L'hydratation à l'aide d'un émollient est alors indispensable. Les soins sans parfum et sans alcool sont recommandés.

Les médicaments anticancéreux augmentent également la sensibilité de la peau à la lumière et au soleil. Des réactions peuvent survenir sur les zones photo-exposées et de manière très rapide. Des marques résiduelles cutanées peuvent parfois persister. Il est donc essentiel pour les patients de se protéger du soleil, à la fois par le port de vêtements couvrants, chapeau et lunettes, mais aussi en appliquant des protecteurs solaires, contre les UVA et UVB, de forts indices.

4.2.2. Soins spécifiques

Les médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine d'une xérose cutanée touchant l'ensemble du corps des patients. L'application d'un émollient est alors indispensable afin de stimuler les systèmes de défenses cutanées et diminuer les sensations de démangeaison. Concernant les fissures cutanées, l'application d'émollient sur les zones concernées est aussi préconisée ainsi qu'un produit cicatrisant afin de favoriser la réparation cutanée.

Lors de la survenue d'éruptions acnéiformes, des antibiotiques locaux ainsi que des tétracyclines et des dermocorticoïdes locaux peuvent être prescrits. Les lésions ne doivent pas être manipulées. L'exposition solaire est à éviter, une protection est donc conseillée afin notamment d'éviter les séquelles pigmentaires pouvant survenir lors de la cicatrisation. Un maquillage médical peut aussi être proposé, à la fois aux femmes et aux hommes, pour camoufler les imperfections.

La présence d'un syndrome main pied nécessite une adaptation quotidienne de la part des patients afin de limiter les atteintes des mains et des pieds. Par exemple, des gants devront être utilisés pour les activités courantes (vaisselle, cuisine, etc.), des chaussettes en coton et des chaussures larges sont recommandées, les marches prolongées sont à restreindre. Un accompagnement podologique est souvent indispensable. L'application d'un émollient de manière journalière est elle aussi recommandée. Pour soigner l'inflammation, des dermocorticoïdes pourront être appliqués, pour pallier aux douleurs, des anesthésiques locaux pourront être utilisés.

L'hyperkératose est une lésion cutanée pouvant survenir lors de la présence d'un syndrome main pied, mais également dans d'autres situations. L'application d'un émollient est alors nécessaire, elle peut parfois s'accompagner d'un traitement kératolytique à base d'acide salicylique de 2% à 6%, d'urée de 10% à 30% ou de lactate d'ammonium.

Concernant les syndromes sclérodermiformes, ils régressent à l'arrêt du traitement généralement. Parfois l'administration de corticoïdes ou de méthotrexate peut être réalisée.

Il est utile de préciser que les patients traités par des médicaments anticancéreux doivent avoir un suivi dermatologique particulier en prévention du risque de développement de tumeurs cutanées secondaires.

Les lésions unguéales nécessitent, pour leur prise en charge, l'éducation du patient. En effet, les ongles doivent être portés courts et droits, les mains doivent être protégées par des gants, les contacts prolongés avec l'eau sont à éviter et les manucures sont déconseillées. Néanmoins, l'application d'un vernis est possible pour protéger l'ongle et limiter la perte en eau. Les mains et les pieds doivent être régulièrement hydratés. Le port de chaussettes en coton et de chaussures larges est conseillé. Des soins podologiques peuvent être proposés.

4.2.3. Autres soins

L'alopecie est un effet indésirable courant survenant lors de la prise de médicaments anticancéreux. Pour pallier à l'effet brutal de la chute des cheveux, il est conseillé aux patients de se couper les cheveux avant la chimiothérapie. Régulièrement, le port de prothèse capillaire ou d'accessoires (turban, chapeau, etc.) est réalisé. Pour accélérer la repousse des cheveux lors d'une alopecie, le minoxidil à 2% peut être utilisé. Un maquillage médical adapté peut aussi être utilisé pour redessiner les sourcils et intensifier les cils par exemple.

Les bouffées de chaleur sont une réaction difficile à traiter. Il est recommandé aux patients d'éviter les éléments à l'origine de ces réactions comme les milieux chauds, la nourriture épicée, les boissons chaudes et l'alcool. Le port de vêtements amples et légers est aussi recommandé.

Le syndrome de Raynaud nécessite une adaptation du patient au quotidien. L'exposition au froid est à proscrire tout comme les possibles autres facteurs responsables de vasoconstriction.

Lorsqu'une extravasation se produit ou est suspectée, l'administration du médicament doit être immédiatement stoppée. Le maximum de produit extravasé doit être alors aspiré. Le membre sera ensuite surélevé et des compresses pourront être appliquées, froides ou chaudes selon le médicament en cause.

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de toxidermies sévères, l'administration du médicament est aussitôt interrompue. Un traitement symptomatique, avec des mesures de réanimation, peut être mis en place et une étroite surveillance du patient sera réalisée.

La prise en charge d'un lupus induit nécessite généralement l'arrêt du médicament à l'origine de cet effet. Cependant, dans le cas d'un traitement anticancéreux, la balance bénéfices/risques pour le patient sera réévaluée surtout lorsqu'il n'existe pas d'autres alternatives médicamenteuses à la prise en charge de son cancer. Les lésions cutanées seront elles traitées à l'aide de dermocorticoïdes. Il est à souligner l'importance de la mise en place d'une photoprotection.

Le soin des mucites et de l'ostéonécrose de la mâchoire nécessite l'instauration de mesures d'hygiène bucco-dentaires spécifiques. Le brossage des dents doit se faire trois fois par jour et ce pendant au minimum trois minutes. Les brosses à dents électriques sont à proscrire. Le brossage doit se réaliser de la gencive vers la dent, un nettoyage inter-dentaire est à ajouter ainsi que des bains de bouche réguliers. L'alimentation est elle aussi à adapter (suppression des aliments chauds, épicés ainsi que l'alcool et le tabac). Enfin, la cavité buccale doit être régulièrement suivie par un professionnel.

Pour les mucites, la cryothérapie, par glaçons ou bain de bouche glacé, peut être recommandée. Cette dernière entraînera une vasoconstriction au niveau de la muqueuse buccale, ce qui pourra diminuer le risque de l'exposition aux médicaments à l'origine de mucites. Les corticoïdes en application topique peuvent être aussi recommandés, également les antalgiques, selon la gravité.

Dans le cas de l'ostéonécrose de la mâchoire, le traitement doit être conservateur. Une antibiothérapie adaptée au patient sera mise en place avec la prise d'antalgique et d'antiseptique. (86)

PARTIE 2 :

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

1. Introduction

La réglementation Française précise dans le Code de la santé publique, qu'un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » (Article R5121-152 du CSP). (88)

Selon le Ministère des Affaires sociales et de la Santé, un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicament, erreur médicamenteuse) ». (89)

Comme nous avons pu l'observer précédemment, les médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine d'effets indésirables. La pharmacovigilance a pour but d'organiser le recueil de ces effets indésirables et d'en faire l'analyse afin de mieux connaître les profils d'effets indésirables des médicaments et favoriser le bon usage des médicaments.

La pharmacovigilance comprend :

- « Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » du Code de la santé publique
- « Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. »
- « La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150. »

La pharmacovigilance correspond donc à un système de surveillance des médicaments et produits à usage humain, afin de prévenir le risque, potentiel ou avéré, d'effet indésirable suite à leur utilisation. L'objectif est d'assurer la sécurité des produits de santé et de renforcer la sécurité des utilisateurs. (90)

2. Définition de la pharmacovigilance

2.1. Histoire

L'histoire de la pharmacovigilance est récente et fait suite à une succession de scandales sanitaires apparus depuis le XIX^{ème} siècle.

À l'échelle mondiale, le premier scandale, datant des années 1850, est en lien avec l'utilisation du chloroforme comme anesthésique. Il fut responsable de nombreux accidents mortels à la suite de syncopes « chloroformées ». Arrive ensuite le problème de la diacétylmorphine (ou Heroin®) qui fut commercialisée comme antalgique et antitussif à la fin du XIX^{ème} siècle. Son grand succès commercial permit de révéler rapidement son pouvoir addictif. En 1937, un Elixir de Sulfanilamide®, correspondant à du sulfanilamide solubilisé dans du diéthylène glycol, fut mis sur le marché comme antistreptococcique. Ce produit, et notamment son solvant, fut responsable du décès de plus d'une centaine de personnes par insuffisance rénale.

En France, en 1954, un pharmacien modifia la forme galénique du Stalonex® en l'associant avec des perles, correspondant à un dérivé organique de l'étain, afin d'obtenir le Stalinon®. Le produit, alors neurotoxique, entraîna de lourdes séquelles neurologiques pour les patients et plus d'une centaine de décès lui furent attribués.

Les années 1960 correspondent au plus grand désastre de la pharmacovigilance, il s'agit du drame du thalidomide. Ce médicament fut commercialisé comme hypnotique et sédatif mais aussi comme anti-vomitif chez la femme enceinte. Il sera à l'origine de nombreuses neuropathies et de graves malformations congénitales à type de phocomélie. Pris au cours de la grossesse par les mères, le thalidomide fut reconnu comme tératogène chez les enfants exposés à celui-ci.

Les conséquences désastreuses de l'utilisation de ce médicament à une échelle mondiale furent à l'origine de la création d'agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments, du développement de la pharmacovigilance et l'instauration d'échanges internationaux sur les effets indésirables des médicaments. (91)

En effet, avant leur mise sur le marché, les médicaments subissent trois phases où la toxicité, l'efficacité et le rapport bénéfices/risques sont étudiés. Les données sont recueillies au cours d'essais cliniques standardisés réalisés sur un nombre limité de sujets, sous surveillance scientifique et pendant une période de temps relativement courte.

Cependant, après la mise sur le marché, le médicament doit rester sous surveillance. Un plus large public est touché et l'utilisation se fait en conditions réelles. De nombreux effets indésirables sont donc découverts après la mise sur le marché du médicament. Le rapport bénéfices/risques est réévalué en permanence. (92)

Par conséquent, en 1968 fut créé le Programme OMS de pharmacovigilance internationale qui compile l'ensemble des réactions indésirables survenues à la suite de la prise de médicaments. À l'origine, ce projet était mené par 10 pays, aujourd'hui c'est 125 pays participants et il prend de plus en plus ampleur chaque année. (93)

Durant les années 1970, la France a créé le Centre National de Pharmacovigilance ainsi que des Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance.

En 1995, l'European Medicines Agency (EMA), aussi appelée Agence Européenne des Médicaments, est créée à Londres. Elle organise ainsi la pharmacovigilance à l'échelle européenne. (94)(95)

2.2. Missions

La pharmacovigilance a pour objectif d'identifier les effets indésirables inconnus survenus à la suite de l'utilisation de médicaments, ceci dans le but de promouvoir un meilleur usage du médicament et donc diminuer les risques pour les patients.

La pharmacovigilance a pour missions de :

- Recueillir les effets indésirables des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Enregistrer et évaluer les informations concernant les effets indésirables
- Mettre en place des enquêtes ou des études pour analyser les risques
- Considérer le profil de sécurité d'emploi des médicaments
- Établir des mesures correctives et en assurer leur communication
- Participer à la politique de santé publique dans le but de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse

La pharmacovigilance évalue et gère les risques, potentiels ou avérés, liés à l'utilisation des médicaments. Elle apporte une expertise thérapeutique et remplit une mission d'information. (90)(96)

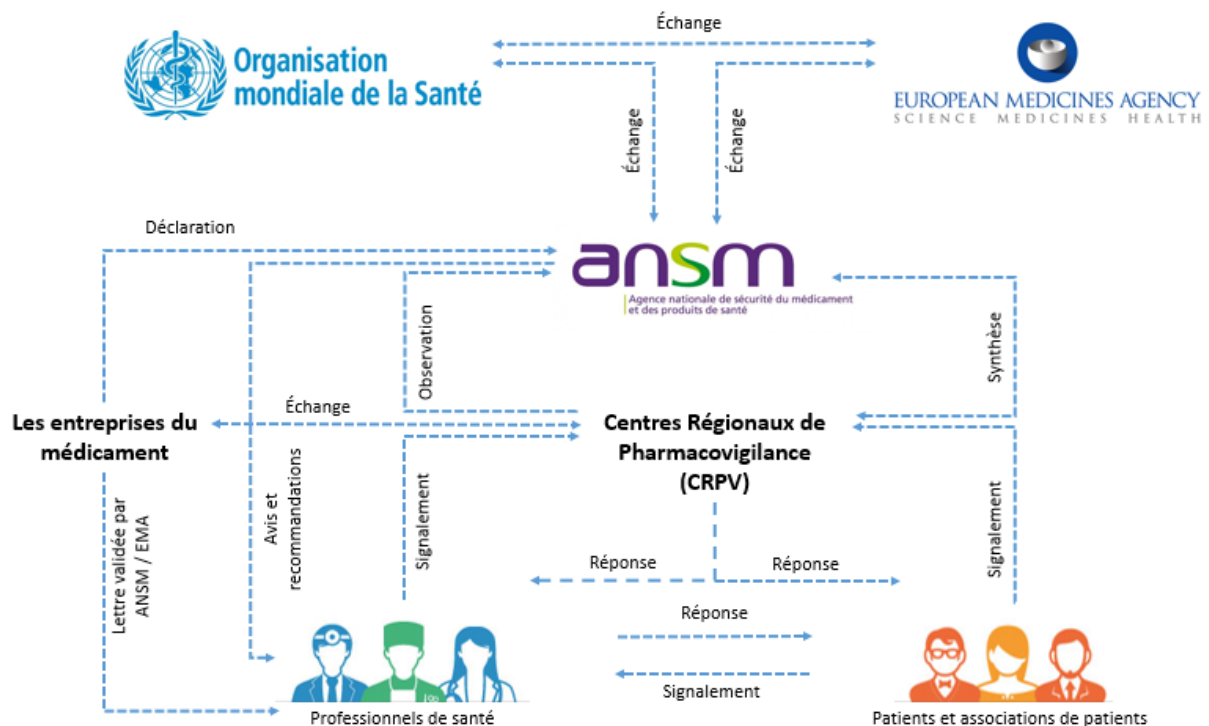
2.3. Acteurs

La surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables sont assurées par une collaboration étroite entre différents acteurs : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'European Medicines Agency (EMA), l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), les entreprises du médicament, les professionnels de santé, les patients et les associations de patients.

Toute entreprise exploitant un médicament ou un produit à usage humain a pour obligation d'instaurer un service de pharmacovigilance. Ce dernier devra recueillir, enregistrer et évaluer toute information liée aux effets indésirables pouvant potentiellement être causés par son produit. Ceci a pour but de prévenir, de réduire les risques et mettre en place les mesures appropriées.

Les professionnels de santé sont représentés par les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes. Ils ont obligation de signaler les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament et ce, sans délai. Il est à noter que tout autre professionnel de santé peut également faire une déclaration via son centre régional de pharmacovigilance référent. Les patients et associations de patients peuvent eux aussi déclarer un effet indésirable s'ils le souhaitent. (97)(98)

Figure 4 : Organisation de la pharmacovigilance



3. La pharmacovigilance française

3.1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

D'un point de vue national, la pharmacovigilance est centralisée au niveau de l'ANSM. Elle représente l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et coordonne l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Elle veille à la sécurité d'emploi des médicaments et contribue au bon usage.

L'ANSM se base sur la Commission Nationale de Pharmacovigilance qui est en lien avec le Comité Technique de Pharmacovigilance. Le Comité Technique de Pharmacovigilance coordonne et évalue les données transmises par les CRPV sur les effets indésirables médicamenteux. Les résultats de cette évaluation sont transmis à la Commission Nationale de pharmacovigilance qui émet un avis pouvant entraîner la modification de l'information sur le médicament.

L'ANSM est donc chargée d'évaluer les déclarations d'effets indésirables lui parvenant, pour ensuite informer les professionnels de santé, les usagers et les patients, des procédures de signalement et des bonnes recommandations. L'ANSM instaure aussi des groupes de réflexions scientifiques et méthodologiques. (99)(97)

3.2. Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Le système français est composé de 31 CRPV. Ce réseau décentralisé permet de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé, les associations de patients ainsi que les patients et permet donc leur relation avec l'ANSM. Les CRPV sont chargés de recueillir et de transmettre les déclarations d'effets indésirables à l'ANSM. Les CRPV remplissent donc une mission d'expertise, en menant des enquêtes et évaluant des dossiers de pharmacovigilance, ainsi qu'une mission d'information et de formation auprès des professionnels de santé. (96)(97)

4. La pharmacovigilance européenne

À l'échelle européenne, l'European Medicines Agency (EMA) ou Agence Européenne des médicaments, basée à Londres, organise le système de pharmacovigilance. Elle est en lien avec la Commission Européenne basée à Bruxelles.

L'EMA se structure de manière similaire à l'organisation française. Elle assure le recueil et la validation décentralisés des déclarations d'effets indésirables de chacun des états membres de l'Europe, évalue et émet un avis ou une décision centralisé à un niveau européen. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), ou Comité Européen de Pharmacovigilance, est chargé d'évaluer les risques d'utilisation des médicaments tout en définissant les mesures de suivi et de gestion des risques.

Les recommandations du PRAC sont évaluées par le Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP), ou Comité des Médicaments à Usage Humain, pour les médicaments ayant une AMM centralisée ou lors de procédures d'arbitrage européennes. Pour les médicaments avec une AMM nationale, les recommandations du PRAC sont évaluées par le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), ou Groupe de Coordination des Procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisées pour les médicaments à usage humain.

La communication, la collaboration et la transparence entre les différentes structures compétentes sont assurées par une base commune de données européenne de pharmacovigilance : Eudravigilance. Cette base regroupe l'ensemble des notifications d'effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation des médicaments. (100)

5. La pharmacovigilance mondiale

En 1968, le programme OMS de pharmacovigilance internationale est lancé. Il a pour but de centraliser systématiquement l'ensemble des données concernant les notifications d'effets indésirables potentiellement causés par un médicament. À l'origine, il s'agissait d'un projet pilote implanté dans 10 pays, qui par la suite, s'est agrandi suite l'instauration de centres nationaux de pharmacovigilance. En janvier 2017, ce sont 125 pays qui participent

Figure 5 : Carte des pays membres du programme international de pharmacovigilance de l'OMS en 2016 (101)

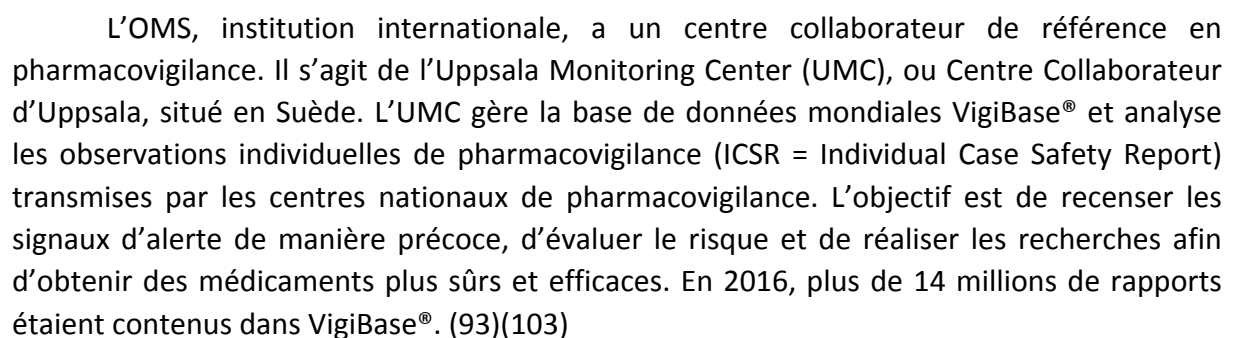
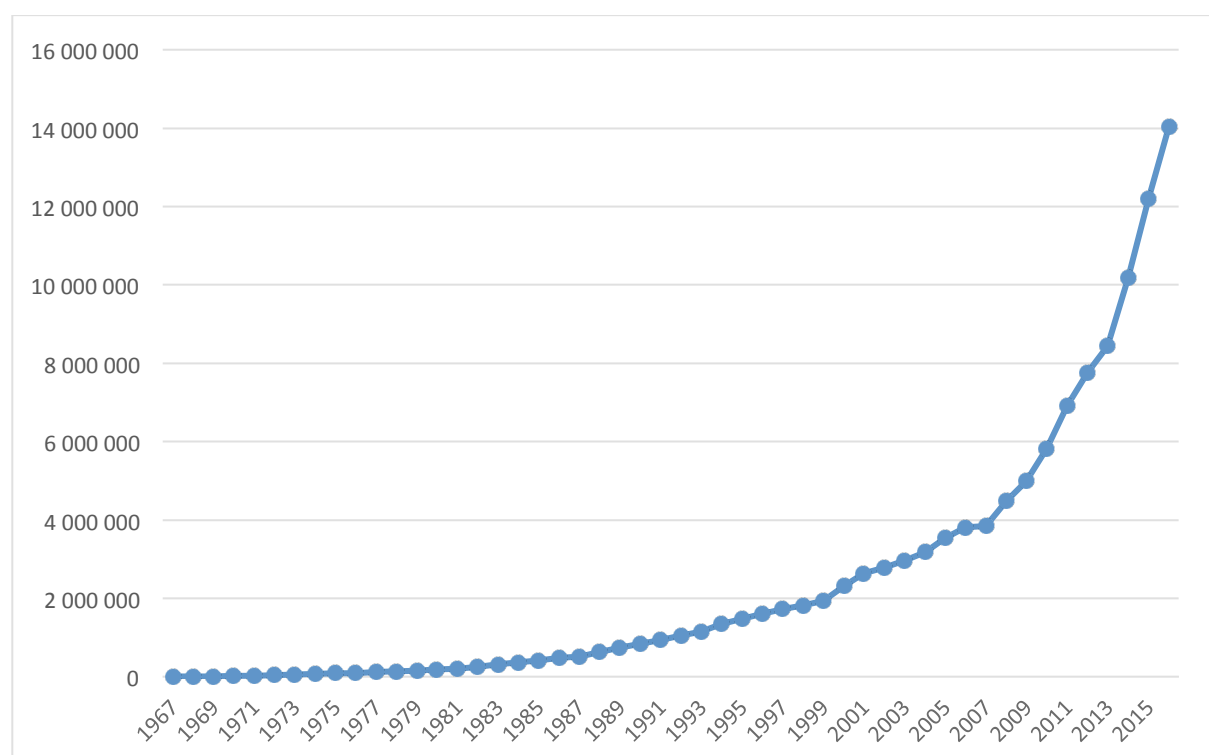


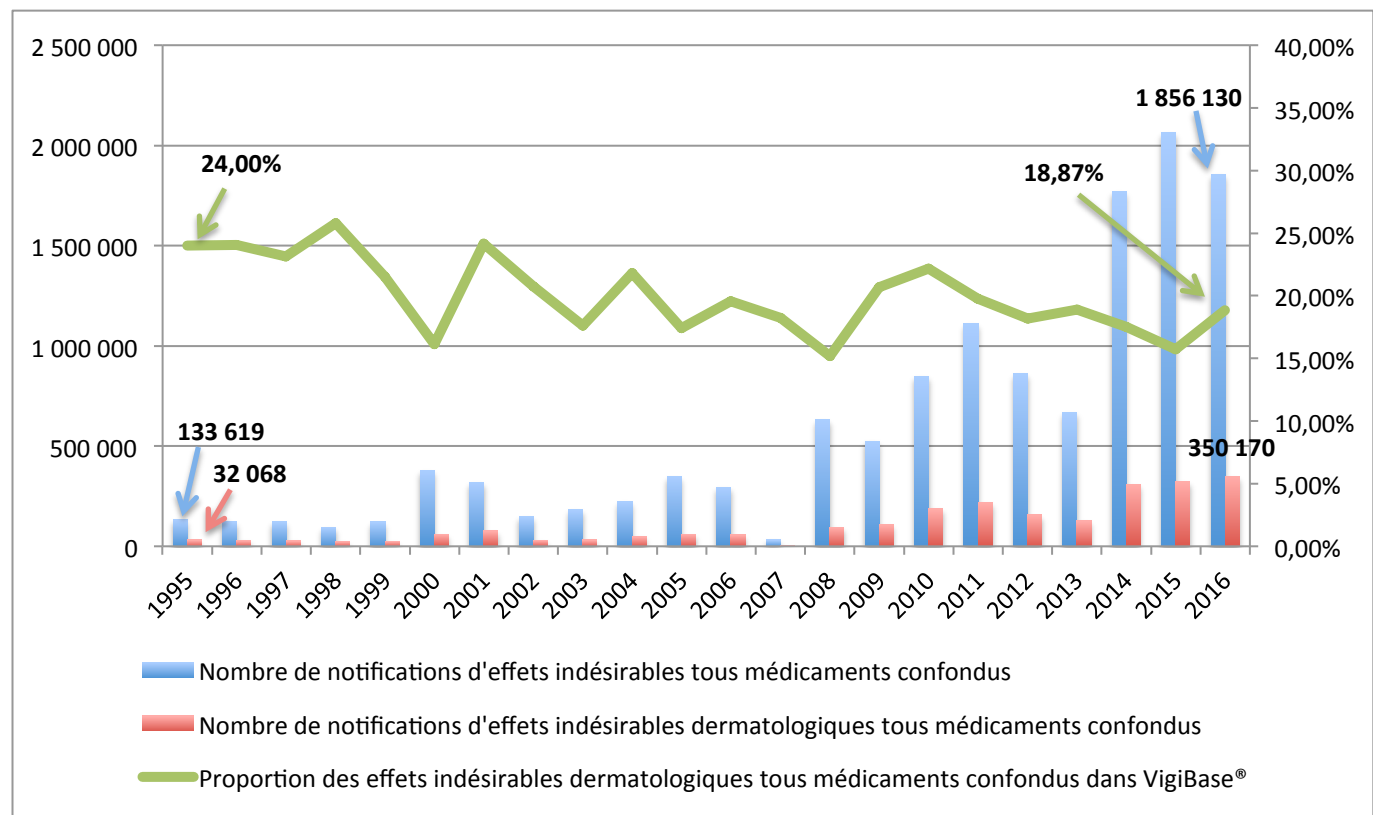
Figure 6 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables de 1967 à 2016 dans VigiBase®



En partie 3 de ce travail, nous avons réalisé une étude sur une période d'intérêt allant du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2016. Sur cette période, il y a eu 12 865 492 cas d'effets indésirables implémentés dans la base données VigiBase® dont 2 395 017 concernaient des effets indésirables dermatologiques, soit 18,62%.

Après avoir analysé le total des cas d'effets indésirables présents dans VigiBase®, nous avons observé l'évolution de ces cas, par année, pour l'ensemble des pays adhérents au programme OMS, sur notre période d'étude. Puis, nous avons analysé la proportion des cas concernant les effets indésirables dermatologiques par rapport à l'ensemble des cas présents dans VigiBase®. Les histogrammes de couleur bleue correspondent à l'ensemble des cas d'effets indésirables, tous types confondus, les histogrammes de couleur rouge représentent les cas d'effets indésirables dermatologiques.

Figure 7 : Évolution du nombre des notifications d'effets indésirables tous médicaments confondus par année et analyse de la proportion des notifications d'effets indésirables dermatologiques dans VigiBase®



La figure 7 permet d'observer une augmentation croissante du nombre de cas d'effets indésirables, de manière générale, entre 1995 et 2016, évoluant de 133 619 à 1 856 130 en 2016. Il est en est de même pour les cas d'effets indésirables dermatologiques qui augmentent de 32 068 cas en 1995, à 350 170 en 2016. Néanmoins, nous pouvons noter la présence de deux diminutions, la première en 2007 (perte de données suite à un plantage informatique) et la seconde s'étendant sur les années 2012 et 2013. Nous notons aussi que la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques a globalement diminué de 24% en 1995 à 18,87% en 2016. De manière globale, en valeur relative, dans VigiBase®, nous observons une diminution de la proportion des effets indésirables dermatologiques renseignés pour l'ensemble des médicaments.

PARTIE 3 :

EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX : ANALYSE DES DONNÉES MONDIALES DE PHARMACOVIGILANCE (VIGIBASE®)

1. Introduction

Dans la première partie de ce travail, nous avons pu observer que les médicaments anticancéreux pouvaient être responsables de différents effets indésirables dermatologiques. Ces derniers sont décrits lors du développement clinique du médicament et sont précisés par les données de pharmacovigilance après leur mise sur le marché. Leur étude a permis, dans certains cas, de définir les mécanismes d'action d'apparition des effets indésirables.

Néanmoins, dans la littérature il n'existe que peu de travaux, à l'échelle mondiale, étudiant spécifiquement les effets indésirables dermatologiques en lien avec l'exposition aux médicaments anticancéreux.

C'est pourquoi, en utilisant l'outil de base de données mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®, nous avons mené une étude avec comme objectif principal d'étudier l'évolution des effets indésirables dermatologiques pour les médicaments anticancéreux. En objectif secondaire, nous avons souhaité identifier les facteurs associés à l'évolution de ces effets indésirables dermatologiques.

2. Matériel et méthode

2.1. Schéma de l'étude

Notre travail a été réalisé à partir des données de notifications spontanées des effets indésirables présents dans la base de données VigiBase®, sur la période d'intérêt couvrant du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2016. Les données de notifications sont alimentées de manière prospective dans VigiBase®.

2.2. Matériel

2.2.1. Base de données et éléments analysés

La base de données VigiBase® permet d'analyser le regroupement international des données de pharmacovigilance. Cette base de données regroupe l'ensemble des notifications de cas d'effets indésirables des médicaments, présentant au moins une déclaration, de l'ensemble des pays participants au programme mondial de pharmacovigilance de l'OMS. Cette base de données s'enrichit d'année en année de par le nombre de pays intégrant le programme (125 pays en janvier 2017) mais aussi grâce à l'augmentation à la fois du nombre de médicaments et de la déclaration des effets indésirables. Chaque notification contient les données anonymisées du patient, l'effet indésirable et le ou les médicament(s) prescrits. Il est à noter que les déclarations concernent à la fois les médicaments présents sur le marché ainsi que ceux qui sont testés au cours d'essais cliniques.

Dans Vigibase®, les médicaments sont classés selon la classification ATC (présentée en partie 1). Dans cette classification, les médicaments anticancéreux sont regroupés dans la classe L « Antinéoplasiques et immunomodulateurs », elle-même subdivisée en quatre parties. Ces sous-parties sont : L01 « Antinéoplasiques », L02 « Thérapeutique endocrine », L03 « Immunomodulateurs » et L04 « Immunosuppresseurs ». (26)

De plus, après analyse de classe L, nous avons sélectionné les médicaments ayant une indication dans le traitement des cancers.

Dans un premier temps, nous avons donc étudié la survenue d'effets indésirables, dermatologiques ou non, pour l'ensemble des médicaments anticancéreux puis, de manière plus particulière dans les classes L01 à L04.

Dans un second temps, nous avons classé les médicaments sélectionnés selon leur mode d'action, en thérapies ciblées et non ciblées. [Annexe 2] Pour ce classement, nous nous sommes appuyés sur le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) en 2015 que nous avons extrapolé à l'échelle mondiale. Pour ce travail, les thérapies ciblées sont donc constituées par les anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de protéines kinases (comprenant aussi les inhibiteurs de mTOR) et les inhibiteurs du protéasome. Nous avons ainsi observé les notifications d'effets indésirables, dermatologiques ou non, dans les classes L01 à L04 selon la répartition thérapies ciblées/non ciblées. (104)

Lors de notre travail, nous avons échangé avec le Docteur Vincent SIBAUD, dermatologue spécialisé dans le domaine de l'onco-hématologie médicale, qui grâce à son expertise clinique, nous a recommandé d'étudier spécifiquement certains médicaments et certaines classes. Ce fut notamment le cas pour les médicaments ayant un rôle anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). [Annexe 3] L'EGFR est le récepteur au facteur de croissance épidermique, il s'agit d'une protéine exerçant une activité tyrosine kinase. Ce récepteur est ciblé par différents médicaments, anticorps monoclonaux et inhibiteurs de protéines kinases, utilisés lors de traitements anticancéreux. Au sujet des thérapies ciblées, nous nous sommes penchés sur le cas de l'imatinib, première molécule ayant ce mécanisme d'action à avoir été utilisée. Enfin, en immunothérapie, nous avons étudié de manière plus spécifique le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab.

2.2.2. Événement d'intérêt

L'utilisation de Vigibase® a permis d'identifier l'ensemble des notifications spontanées des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux grâce à la standardisation MedRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Dans un souci d'harmonisation, les réactions sont codées dans Vigibase® selon la classification MedRA. Cette classification est organisée en cinq niveaux allant du plus général au plus précis. Le premier niveau est intitulé « System Organ Classes » (SOC), le second « High-Level Group Terms » (HLGT), le troisième « High-Level Terms (HLT) », le quatrième « Preferred term » (PT) et le dernier « Lowest Level Terms » (LLT).

Pour notre étude, nous avons utilisé le SOC intitulé « Skin and subcutaneous tissue disorders ». Ceci nous a permis d'identifier l'ensemble des notifications référencées comme troubles de la peau et des tissus sous cutanés. [Annexe 4]

2.2.3. Autres variables étudiées

Pour notre étude, nous avons analysé plusieurs variables d'intérêt concernant l'ensemble des médicaments et les médicaments anticancéreux : le nombre de déclarations de cas d'effets indésirables (dermatologiques ou non), l'année de déclaration de la notification dans VigiBase® ainsi que les médicaments impliqués.

Nous avons aussi étudié d'autres variables comme l'âge et le genre des patients ainsi que les pays de déclaration.

2.3. Étude descriptive

Pour notre analyse, nous avons réalisé une étude descriptive. Ceci nous a permis d'examiner l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, ici dermatologique, au sein de la base de données VigiBase®. Grâce à une méthode quantitative, nous avons analysé nos résultats.

Pour notre étude, nous avons sélectionné les données se situant entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2016. En effet, au centre de la période étudiée, se trouve le début de la mise sur le marché des thérapies ciblées. La première thérapie ciblée à avoir été utilisée étant l'imatinib. Testée lors d'essais cliniques, elle a, par la suite, bénéficié d'une AMM (européenne centralisée) en 2001.

Dans un premier temps, pour la totalité des médicaments référencés dans la base, nous avons donc comptabilisé le nombre de notifications présentes dans VigiBase®, de l'ensemble des effets indésirables et, plus précisément celui des effets indésirables dermatologiques. Cette comptabilisation a été classée par année. Ensuite, nous avons sélectionné, parmi ces notifications, celles concernant les médicaments anticancéreux et nous les avons dénombrées selon leur classe (L01, L02, L03, L04). Dans chacune de nos classes, nous avons identifié les médicaments dits de « thérapies ciblées » et de « thérapies non ciblées » puis nous avons calculé pour chacun d'eux le nombre de notifications d'effets indésirables, dermatologiques ou non.

Nous avons aussi comptabilisé la globalité des notifications d'effets indésirables, dermatologiques ou non, pour l'ensemble des thérapies ciblées et non ciblées. En effet, de par la redondance de certains cas et la présence de plusieurs médicaments sur une même notification, l'addition de l'ensemble des notifications pour les parties thérapies ciblées/non ciblées n'est pas cohérente.

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse de proportionnalité de ces résultats. Nous avons souhaité observer l'évolution de la proportion des déclarations des

effets indésirables dermatologiques, de l'ensemble des médicaments de la base et des médicaments anticancéreux. Nous avons approfondi cette analyse en observant l'évolution de ces proportions sur les médicaments anticancéreux classés en thérapies ciblées et sur ceux en thérapies non ciblées. La même démarche a été appliquée afin d'étudier les médicaments présentant une activité dite « anti-EGFR », puis l'imatinib ainsi que les principes actifs classés comme immunothérapies (cités précédemment : nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des notifications des effets indésirables totaux et dermatologiques des médicaments anticancéreux

Sur la période du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2016, il y a eu 1 333 493 cas d'effets indésirables dus aux médicaments anticancéreux dont 192 980 ont été à l'origine d'effets indésirables dermatologiques (soit 14,47%). [Annexe 5]

Nous avons étudié le nombre de cas d'effets indésirables globaux et dermatologiques en fonction de l'âge et du sexe des patients ainsi que les pays déclarants.

Tableau 1 : Nombre de cas et pourcentage d'effets indésirables globaux et dermatologiques en fonction de l'âge et du sexe des patients ainsi que des pays déclarants

	Ensemble des notifications dans VigiBase®				Médicaments anticancéreux			
	Effets indésirables globaux		Effets indésirables dermatologiques		Effets indésirables globaux		Effets indésirables dermatologiques	
	Fréquence	%	Fréquence	%	Fréquence	%	Fréquence	%
Sexe								
Femme	7 316 435	56,87%	1 409 554	58,85%	697 910	52,34%	11 1989	58,03%
Homme	4 832 099	37,56%	912 697	38,11%	551 663	41,37%	73 190	37,93%
Données manquantes	716 851	5,57%	72 892	3,04%	83 920	6,29%	7 801	4,04%
Total	12 865 385	100,00%	2 395 143	100,00%	1 333 493	100,00%	192 980	100,00%
Âge								
0-27 jours	30 011	0,23%	3 698	0,15%	1 818	0,14%	117	0,06%
28 jours-23 mois	340 710	2,65%	98 518	4,11%	14 801	1,11%	1 158	0,60%
2-11 ans	511 556	3,98%	159 685	6,67%	22 908	1,72%	4 324	2,24%
12-17 ans	261 720	2,03%	64 039	2,67%	12 770	0,96%	2 341	1,21%
18-44 ans	2 662 492	20,70%	641 394	26,78%	147 243	11,04%	27 747	14,38%
45-64 ans	3 020 488	23,48%	619 123	25,85%	381 838	28,63%	65 636	34,01%
65-74 ans	1 580 483	12,28%	280 051	11,69%	252 968	18,97%	35 835	18,57%
≥ 75 ans	1 102 541	8,57%	165 711	6,92%	132 753	9,96%	16 697	8,65%

Données manquantes	3 355 384	26,08%	362 924	15,15%	366 394	27,48%	39 125	20,27%
Total	12 865 385	100,00%	2 395 143	100,00%	1 333 493	100,00%	192 980	100,00%
Pays								
États-Unis	6 373 087	49,54%	793 664	33,14%	605 022	45,37%	71 923	37,27%
Corée du sud	819 047	6,37%	194 811	8,13%	117 528	8,81%	22 771	11,80%
Allemagne	462 939	3,60%	64 413	2,69%	78 503	5,89%	7 614	3,95%
Japon	255 470	1,99%			65 663	4,92%	4873	2,53%
France	518 858	4,03%	128 491	5,36%	55 438	4,16%	14 056	7,28%
Italie	318 162	2,47%	87 232	3,64%	53 612	4,02%	12 147	6,29%
Canada	446 554	3,47%	68 670	2,87%	49 891	3,74%	8370	4,34%
Inde					43 542	3,27%	9 775	5,07%
Royaume-Uni	472 220	3,67%	81 590	3,41%	40 771	3,06%	5601	2,90%
Chine	557 351	4,33%	135 420	5,65%	33 107	2,48%		
Espagne							3 677	1,91%
Thaïlande	325 202	2,53%	238 877	9,97%				
Singapour			82 806	3,46%				
Autres	2 316 495	18,01%	519 169	21,68%	190 416	14,28%	32 173	16,67%
Total	12 865 385	100,00%	2 395 143	100,00%	1 333 493	100,00%	192 980	100,00%

Le tableau ci-dessus montre qu'il existe une plus grande proportion de femmes associée aux déclarations d'effets indésirables, globaux et dermatologiques, pour l'ensemble des médicaments mais également pour les médicaments anticancéreux. En effet, elles font l'objet de 52,34% à 58,85%. Nous pouvons noter toutefois que 3,04% à 6,29% des données sont manquantes quant au sexe des patients.

Nous pouvons aussi souligner que le nombre de notifications d'effets indésirables, globaux ou dermatologiques, des médicaments anticancéreux sont plus fréquemment rapportés pour les patients appartenant à la tranche d'âge allant de 45 à 64 ans suivi de la tranche d'âge allant de 65 à 74 ans. En revanche, dans la base de données VigiBase®, nous retrouvons une majorité de cas dans les tranches d'âge allant de 45 à 64 ans puis de 18 à 44 ans. Les données manquantes sur l'âge des patients représentent 15,15% à 27,48%.

Au sujet des pays, nous pouvons remarquer qu'une majorité des déclarations des cas que nous étudions provient des États-Unis avec 33,14% à 49,54% des déclarations. Suivent ensuite la Corée du sud (6,37% à 11,80% des cas), la France (4,03% à 7,28% des cas) puis l'Allemagne, l'Italie et le Canada (2,47% à 6,29% des cas).

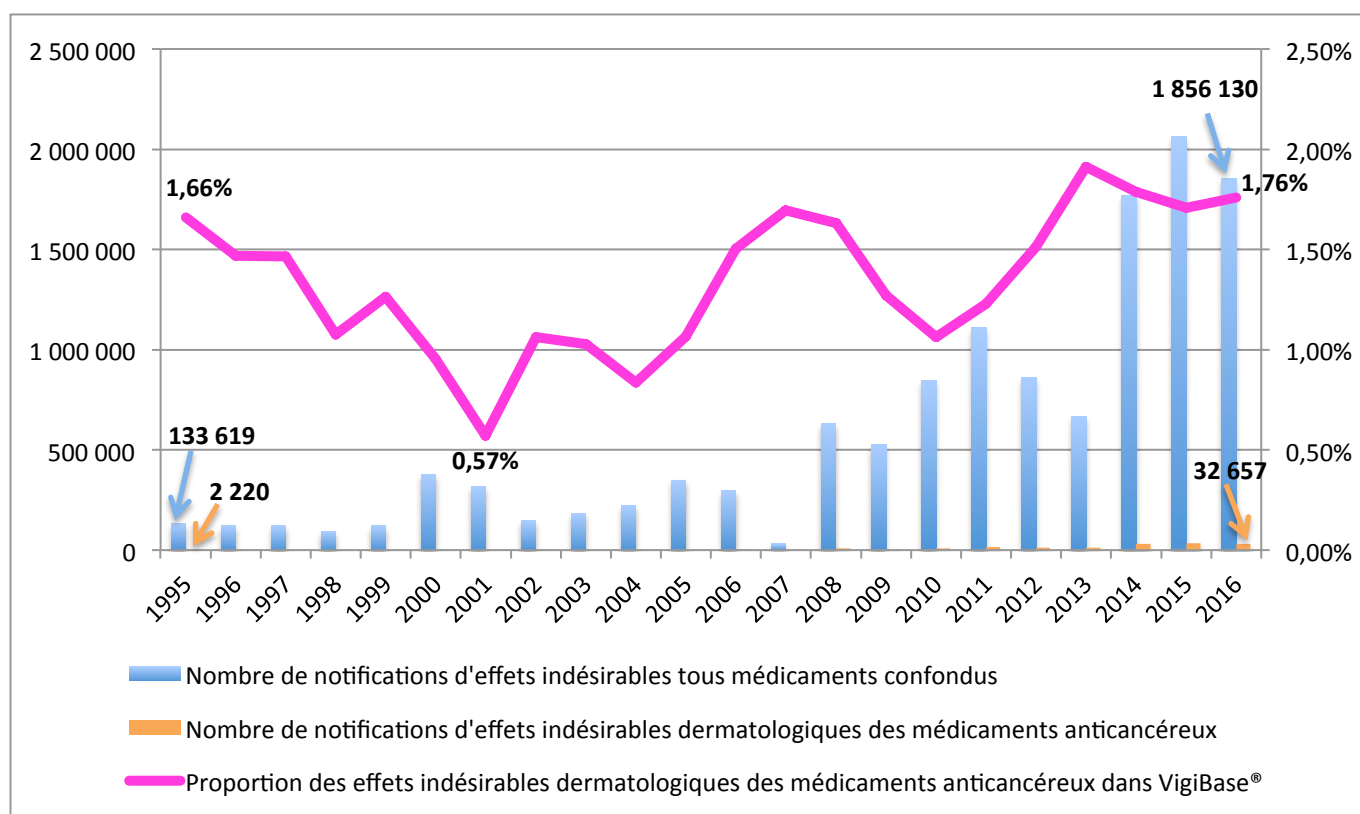
3.2. Évolution des notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux au cours de la période 1995 à 2016 dans VigiBase®

Concernant les médicaments anticancéreux, sur la période d'intérêt couvrant du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2016, il a eu 1 333 493 notifications dont 192 980 concernent des effets indésirables dermatologiques, soit 14,47%. [Annexe 5 et 6]

- Parmi les effets indésirables totaux des médicaments dans VigiBase®, est-ce que les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux ont augmenté ?

Sur la période d'intérêt, le nombre total de notifications d'effets indésirables (tous médicaments confondus) est de 12 865 492. Sur ce total, il est notifié 192 980 cas d'effets indésirables dermatologiques associés à des médicaments anticancéreux (soit 1,50%). [Annexe 5 et 6]

Figure 8 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces notifications dans VigiBase®



La proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux dans VigiBase® évolue en deux phases (figure 8). De 1995 à 2001, une

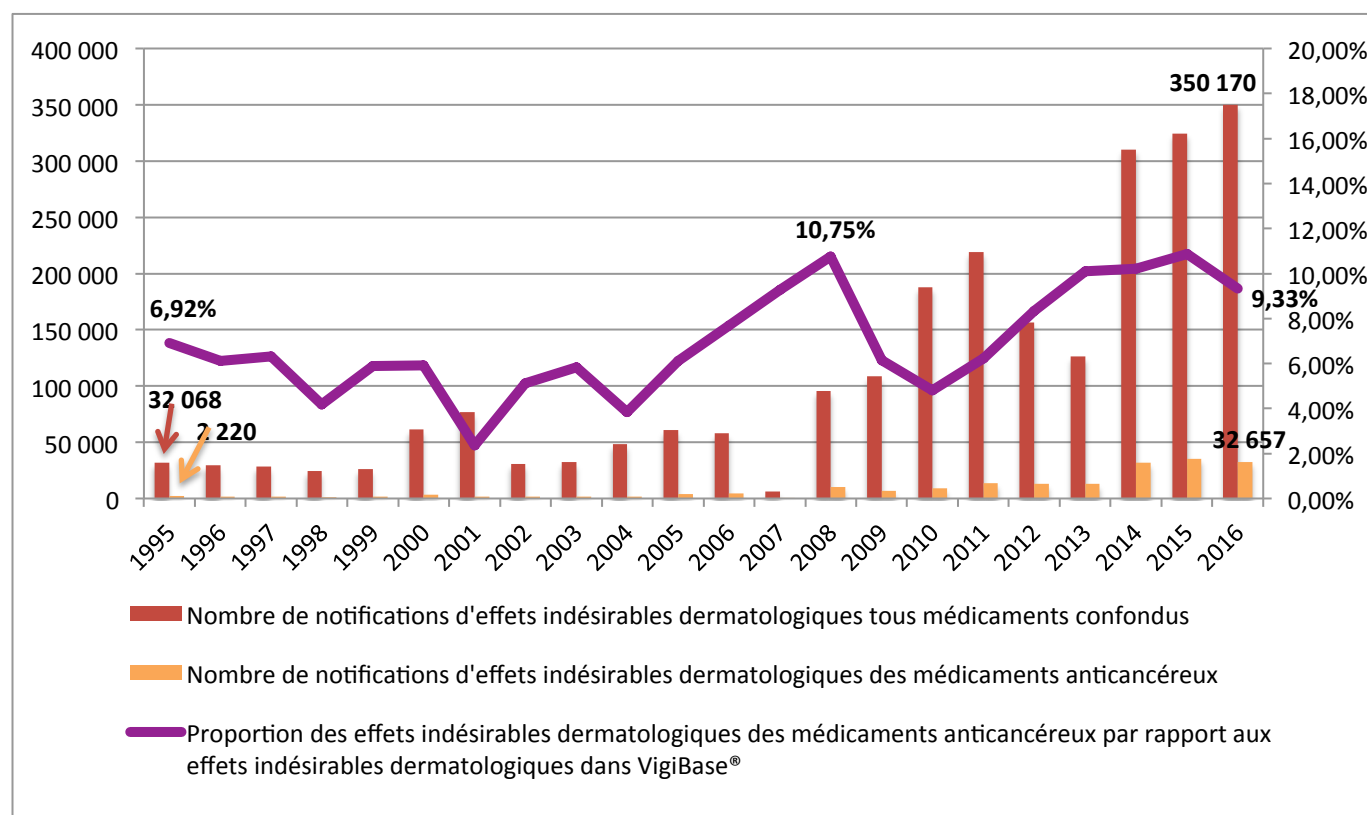
diminution de cette proportion est observable, de 1,66% à 0,57%. En revanche, ensuite, la proportion évolue à la hausse pour atteindre 1,76% en 2016.

Aussi, avec cette analyse qui permet de rapporter au nombre total de notifications, si globalement sur la période d'étude la proportion semble stable, il apparaît une évolution en progression au cours de ces dernières années qui devra être évaluée dans le futur sur les prochaines années afin de pouvoir confirmer cette dynamique.

- **Parmi les effets indésirables dermatologiques dans VigiBase®, est-ce que les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux ont augmenté ?**

Sur la période d'étude, le nombre total de notifications d'effets indésirables dermatologiques est de 2 395 017 (tous médicaments confondus) dont 192 980 cas d'effets indésirables dermatologiques concernant les médicaments anticancéreux (soit 8,06%).
[Annexe 5 et 6]

Figure 9 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces notifications par rapport aux effets indésirables dermatologiques des médicaments présents dans VigiBase®



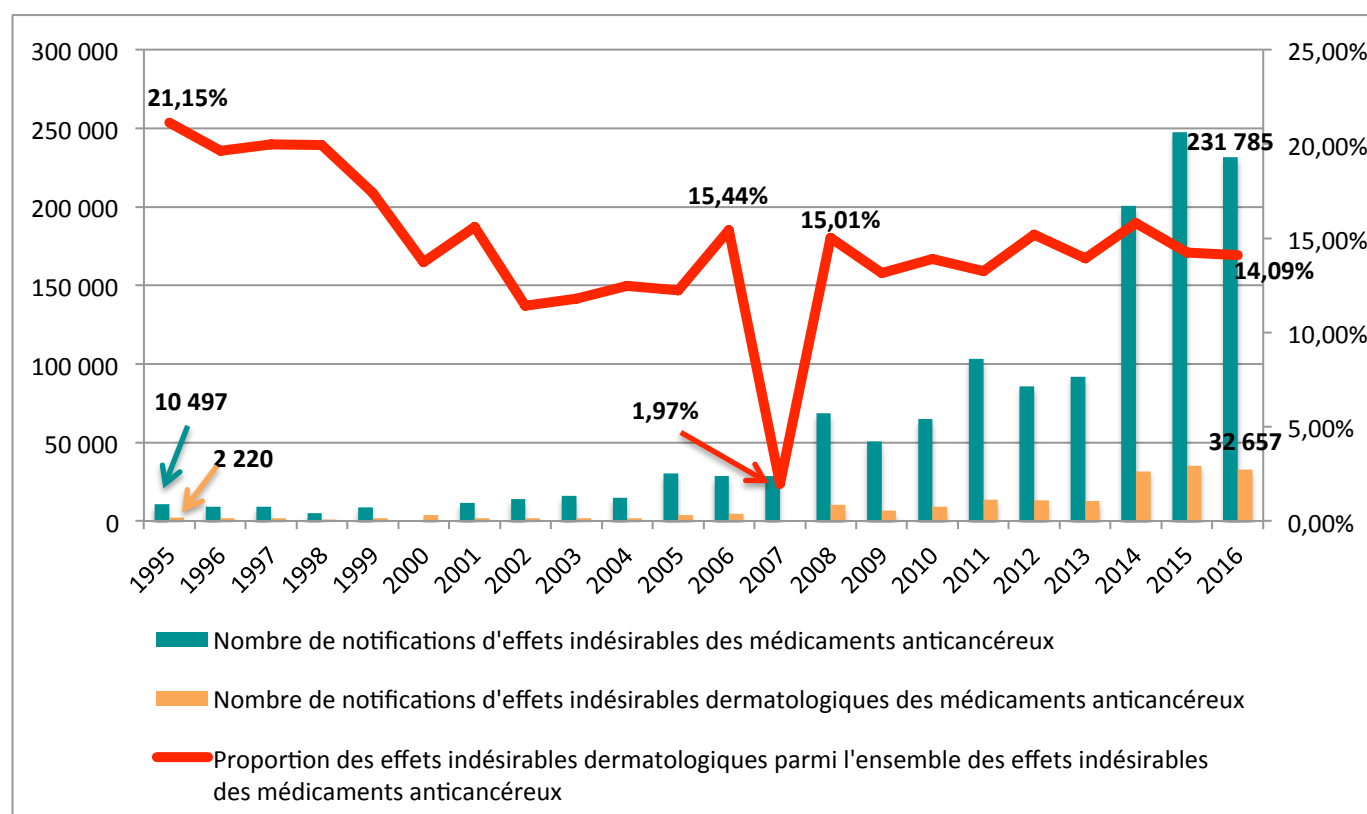
Le nombre de cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux est en progression depuis 1995 (figure 9).

Aussi, avec cette analyse permettant d'estimer la proportion des effets indésirables dermatologiques parmi tous les effets indésirables dermatologiques rapportés, nous observons que cette proportion augmente de 6,92% à 9,33% sur la période d'étude. La proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux occupe donc une part de plus en plus importante parmi les effets indésirables dermatologiques.

- **Parmi les notifications d'effets indésirables des médicaments anticancéreux, quelle est l'évolution de l'ensemble des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux ?**

Sur la période d'étude, nous comptabilisons un total de 1 333 493 cas d'effets indésirables des médicaments anticancéreux. Parmi ces derniers, 192 980 cas concernaient des effets indésirables dermatologiques (soit 14,47%). [Annexe 5 et 6]

Figure 10 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux par année et analyse de la proportion de ces cas parmi les médicaments anticancéreux



Nous observons que la proportion de cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux est passée de 21,15% à 14,09% (figure 10). En faisant abstraction avec l'artéfact au cours de l'année 2007, en lien avec un problème de sauvegarde informatique, la proportion semble augmenter lentement à partir des années 2000 de 12% à 14%, cette dynamique devra être évaluée dans le futur afin de confirmer cette tendance.

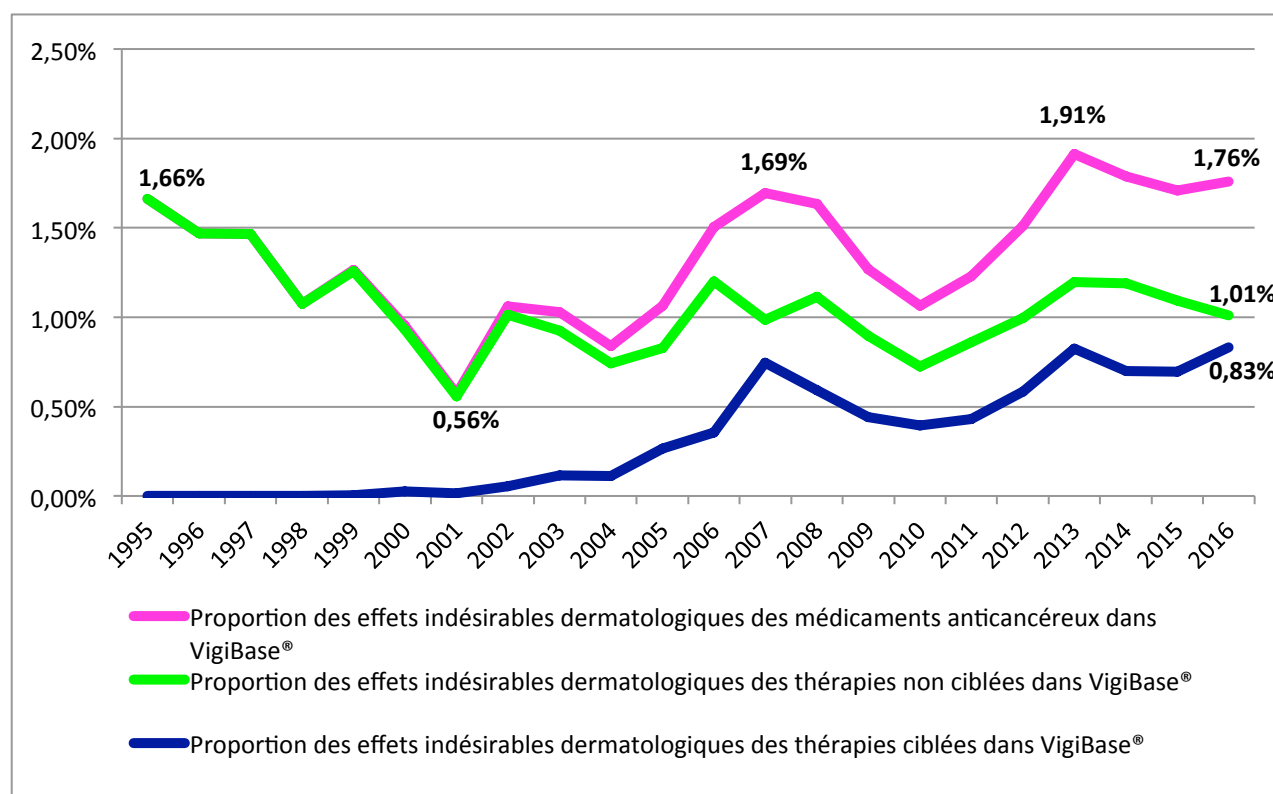
- **Évolution des notifications d'effets indésirables dermatologiques suivant la classification thérapies non ciblées et thérapies ciblées**

Pour les médicaments de thérapies non ciblées, sur la période d'intérêt, le nombre total de notifications est de 961 841 cas, parmi ces cas, 131 750 portaient sur des effets indésirables dermatologiques (soit 13,70%). [Annexe 5 et 6]

Concernant les thérapies ciblées, sur la période d'intérêt, 451 707 notifications d'effets indésirables sont rapportées dont 69 782 notifications d'effets indésirables dermatologiques (soit 15,45%). [Annexe 5 et 6]

En annexe 7, l'évolution du nombre de notifications d'effets indésirables globaux et dermatologiques par année, et les analyses des proportions des effets indésirables dermatologiques des thérapies non ciblées et des thérapies ciblées dans VigiBase® sont observables. [Annexe 7]

Figure 11 : Évolution de la proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux, des thérapies non ciblées et des thérapies ciblées par rapport au nombre total de notifications tous médicaments confondus dans VigiBase®



La figure 11, présente l'évolution des effets indésirables dermatologiques rapportée au nombre total de notifications dans Vigibase®, par année, à la fois pour les médicaments anticancéreux, les thérapies non ciblées et les thérapies ciblées.

Comme nous l'avons vu en figure 8, la proportion de ces cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux est en constante augmentation à partir des années 2000. En faisant la distinction entre thérapies ciblées et non ciblées, nous pouvons remarquer que la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies non ciblées reste assez stable à partir des années 2000, alors que la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées est en constante progression. Aussi, la tendance observée des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux est principalement imputable à l'augmentation des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées.

- **Analyse suivant les sous-groupes de la classification ATC (L01, L02, L03 et L04)**

Concernant les notifications d'effets indésirables suivant chaque classe ATC de médicaments :

- Classe L01 : 1 016 847 cas dont 170 648 concernant des effets indésirables dermatologiques (soit 16,78%)
- Classe L02 : 178 105 cas dont 22 318 concernant des effets indésirables dermatologiques (soit 12,53%)
- Classe L03 : 329 294 cas dont 42 243 concernant des effets indésirables dermatologiques (soit 12,83%)
- Classe L04 : 1 420 375 cas dont 186 395 concernant des effets indésirables dermatologiques (soit 13,12%)

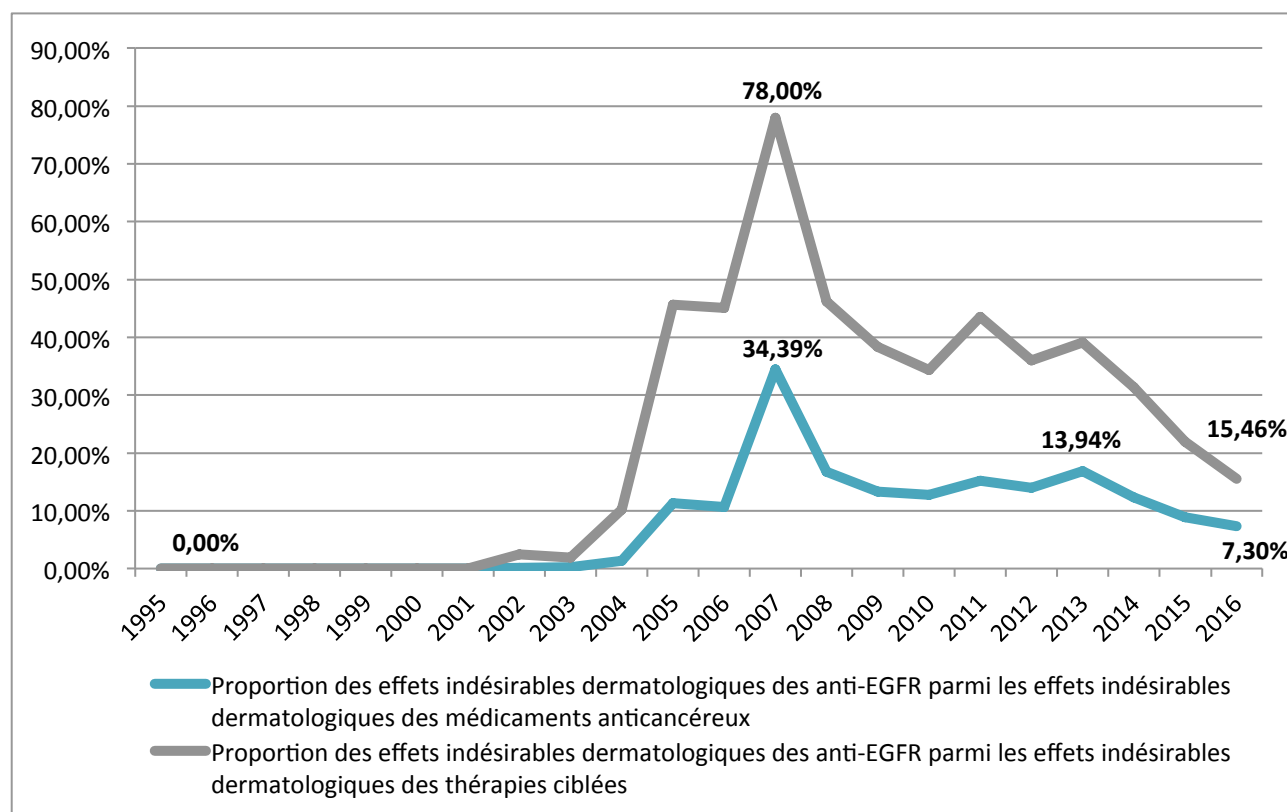
Avec ces données, nous constatons que les classes L01 et L04 sont responsables d'un plus grand nombre de notifications d'effets indésirables. Après analyse des effets indésirables dermatologiques, nous constatons que les médicaments de la classe L01 sont à l'origine d'une proportion plus importante de notifications d'effets indésirables. La proportion des effets indésirables dermatologiques parmi l'ensemble des effets indésirables de chaque classe est comprise entre 12,53% et 16,78%, soit des valeurs assez voisines.
[Annexe 5 et 6]

- **Quelle est l'évolution des effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR parmi les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et des thérapies ciblées ?**

Concernant les médicaments à activité anti-EGFR (classés comme thérapies ciblées), entre 1995 et 2016, 76 976 cas d'effets indésirables impliquant des anti-EGFR ont été déclarés VigiBase®. Parmi ceux-ci, 20 329 cas concernaient des effets indésirables

dermatologiques (soit 26,41%). Ils représentent aussi 10,53% de l'ensemble des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux. [Annexe 5 et 6]

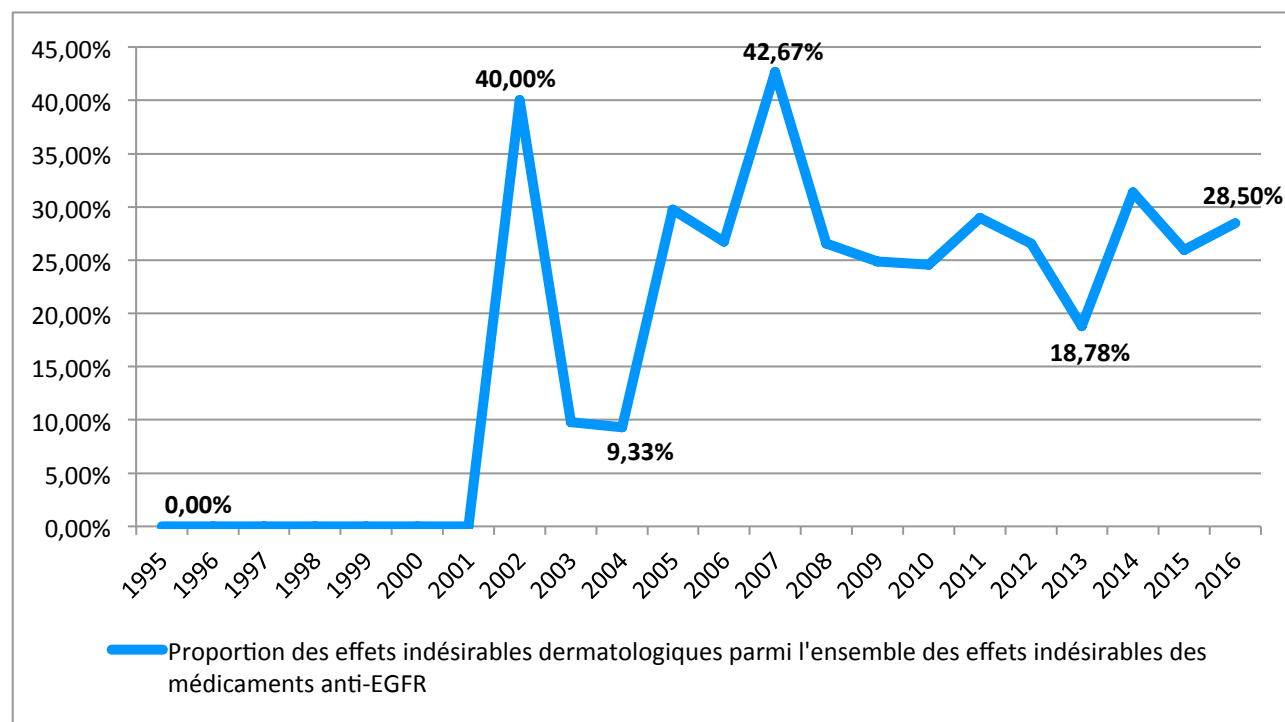
Figure 12 : Proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées



Nous constatons que les notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR débutent dans les années 2001. Pour rappel, les données de l'année 2007, sont un peu particulières car une partie des données sauvegardées ont été perdues. Cependant, nous pouvons observer, qu'autour de ces années, la proportion de notifications des effets indésirables dermatologiques a fortement augmenté pour se stabiliser à près de 14% des effets indésirables des médicaments anticancéreux et 40% des effets indésirables dermatologiques des médicaments thérapies ciblées au cours de l'année 2013. Ensuite, nous assistons à une diminution progressive des notifications d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR.

- **Quelle est l'évolution des effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR par rapport à l'ensemble des effets indésirables de cette famille ?**

Figure 13 : Proportion des effets indésirables dermatologiques parmi l'ensemble des effets indésirables des médicaments anti-EGFR

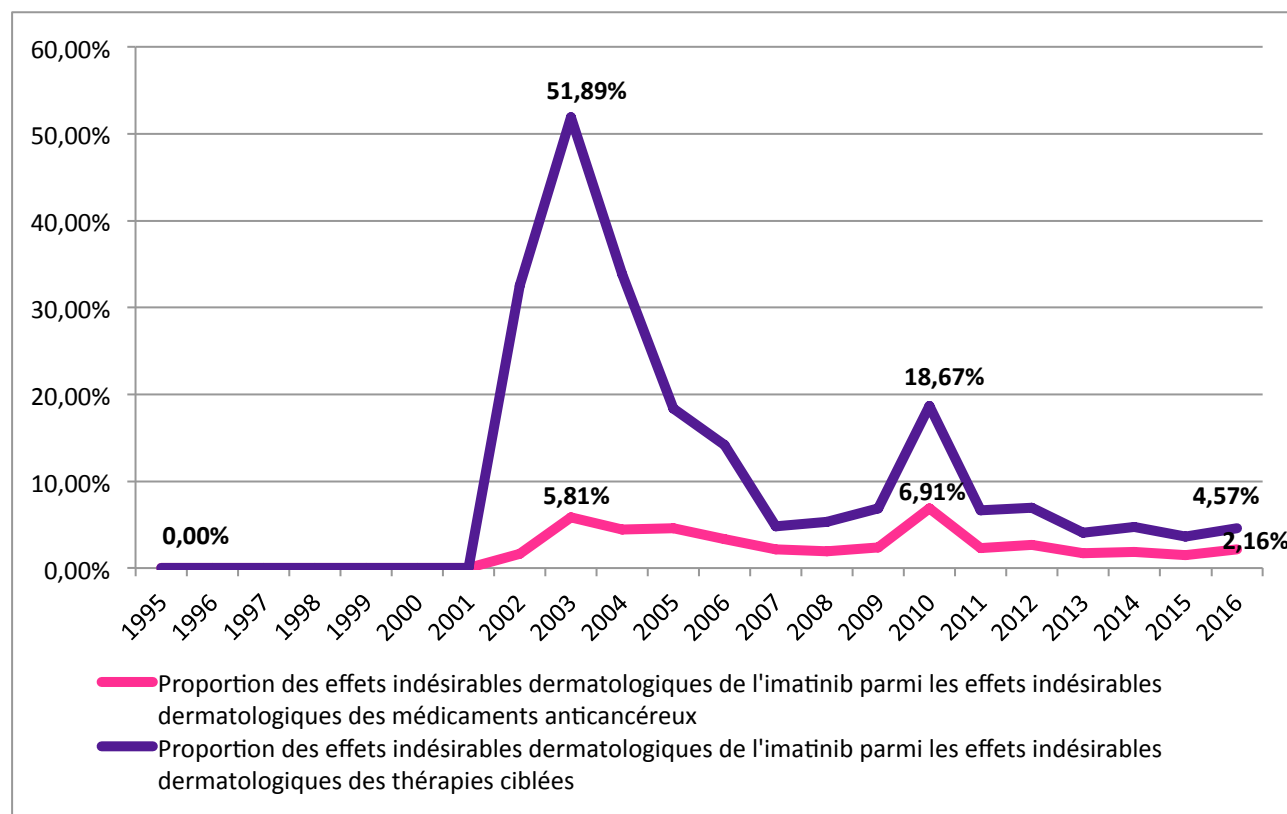


La figure 13 montre une très forte hausse en 2002 à 40,00% de la proportion des effets indésirables dermatologiques parmi les effets indésirables totaux de cette famille en 2002. Après cette période, au cours des années 2005 à 2015 (mis à part l'année particulière de 2007), les notifications d'effets indésirables dermatologiques semblent se stabiliser entre 25% et 30% des notifications des effets indésirables.

- **Quelle est l'évolution des effets indésirables dermatologiques de l'imatinib parmi les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et des thérapies ciblées ?**

Au sujet de l'imatinib, 33 843 cas d'effets indésirables ont été enregistré VigiBase® entre 1995 et 2016, parmi lesquels 4 241 cas d'effets indésirables dermatologiques (soit 12,53%). Ce médicament est aussi responsable de 2,20% des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux. [Annexe 5 et 6]

Figure 14 : Proportion des effets indésirables dermatologiques de l'imatinib parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées

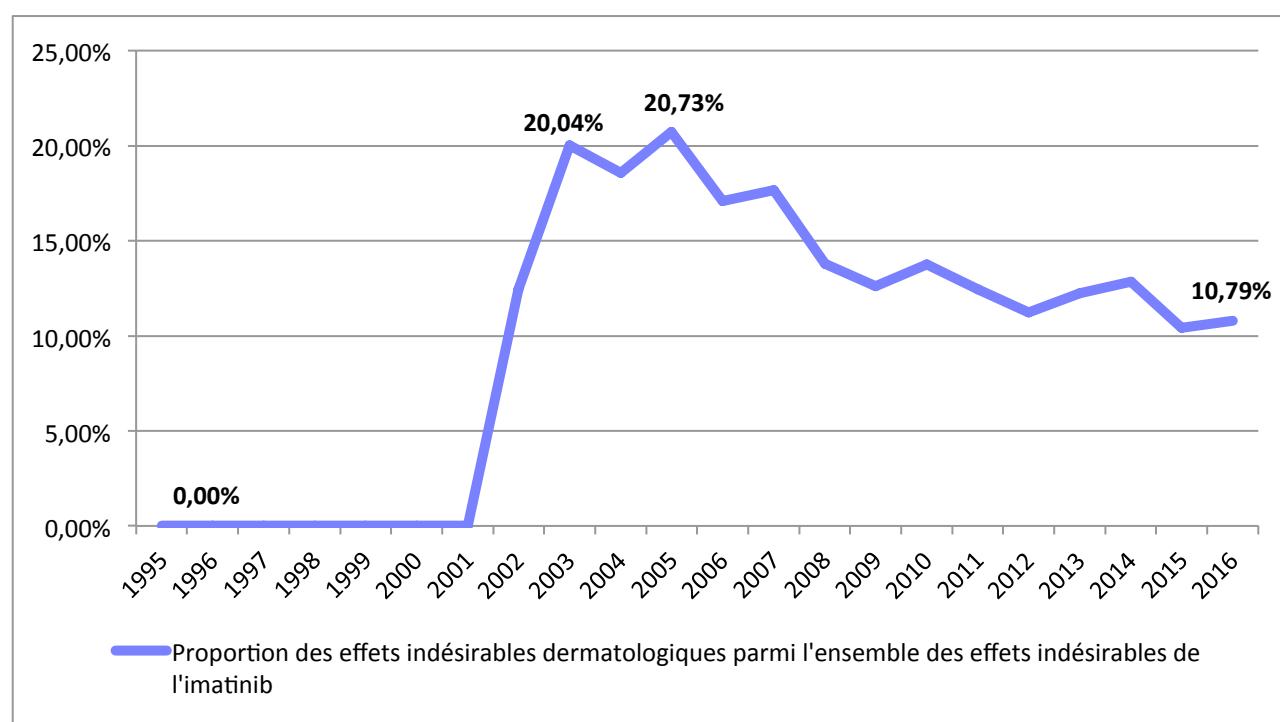


Le début des notifications d'effets indésirables de l'imatinib commence au cours de l'année 2000 (figure 14). Nous pouvons observer que parmi les effets indésirables des médicaments anticancéreux, les effets indésirables dermatologiques de l'imatinib représentent près de 6% des effets indésirables au cours de l'année 2003. L'évolution diminue puis remonte au cours de l'année 2010 puis diminue à nouveau pour arriver à un peu plus de 2% en 2016.

Lorsque nous comparons les notifications d'effets indésirables dermatologiques de l'imatinib par rapport au profil d'effet indésirable complet de ce médicament, nous pouvons remarquer qu'au cours de l'année 2003, une notification sur deux des thérapies ciblées (mais principalement de l'imatinib) concernait un effet indésirable dermatologique. Cette proportion suit ensuite la même évolution que celle décrite ci-dessus et termine à 4,57%.

- **Quelle est l'évolution des effets indésirables dermatologiques de l'imatinib ?**

Figure 15 : Proportion des effets indésirables dermatologiques parmi l'ensemble des effets indésirables de l'imatinib

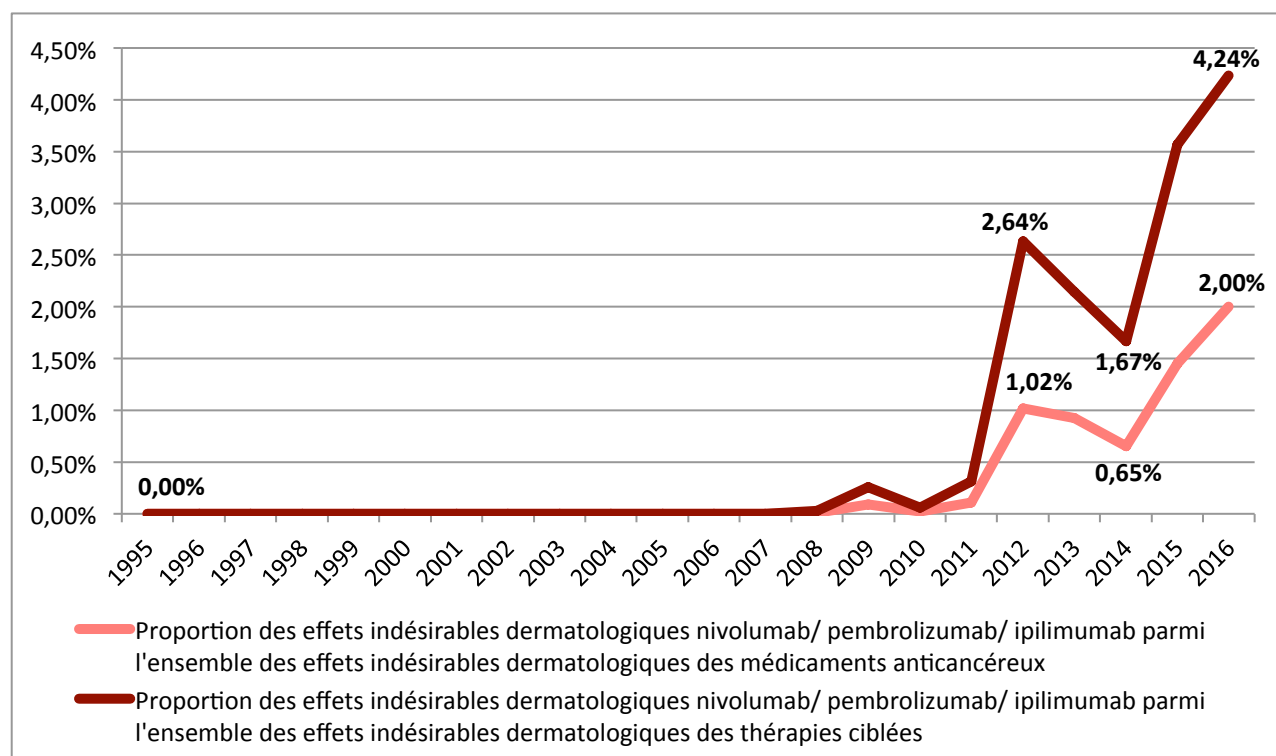


D'une valeur de 0% avant 2001, la proportion des effets indésirables dermatologiques de l'imatinib augmente ensuite fortement pour atteindre 20,73% en 2005. Puis, cette proportion diminue jusqu'en 2016 où elle est de 10,79%.

- **Quelle est l'évolution des effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab (médicaments dits d'immunothérapie) parmi les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et des thérapies ciblées ?**

À propos du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab, nous dénombrons, pour ces trois médicaments, 15 553 cas d'effets indésirables déclarés dans VigiBase® entre 1995 et 2016 dont 1 647 cas d'effets indésirables dermatologiques (soit 10,59%). Lorsque nous rapportons l'ensemble des notifications de cas d'effets indésirables dermatologiques de ces trois médicaments à l'ensemble de ceux des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux, ces derniers en sont responsables de moins de 1%. [Annexe 5 et 6]

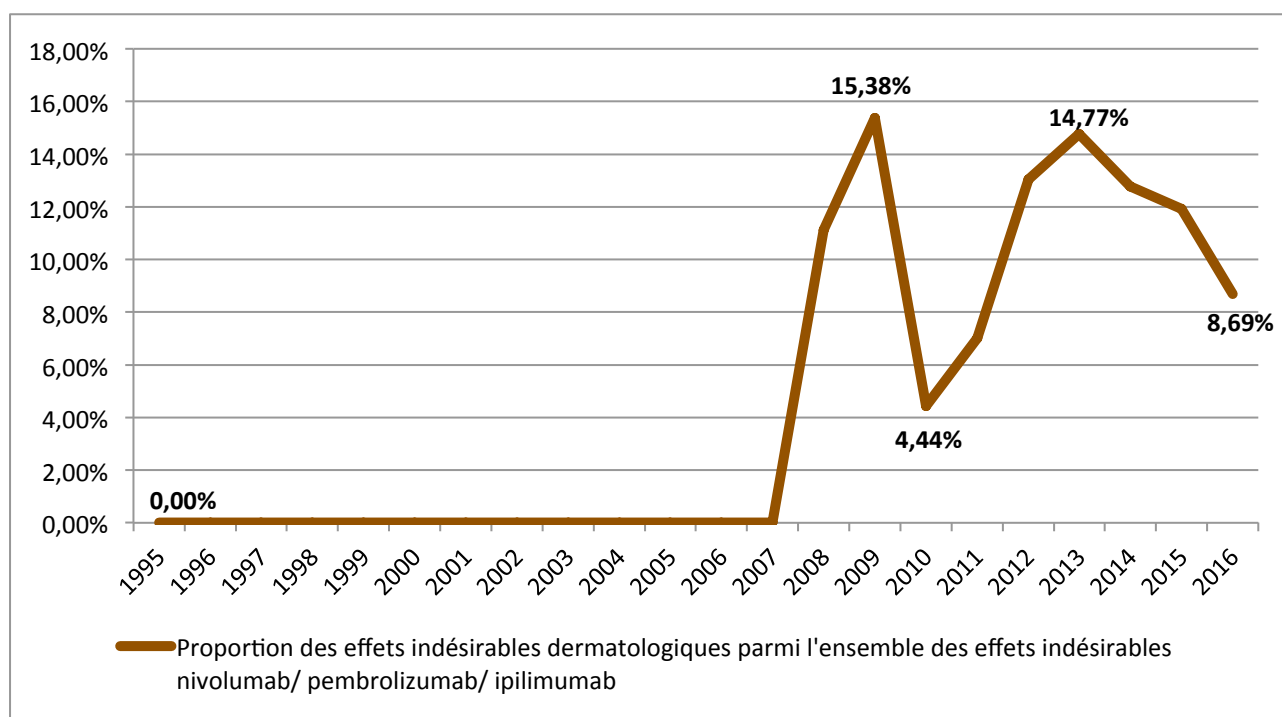
Figure 16 : Proportion des effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab, parmi les effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux et par les thérapies ciblées



Avant 2007, ces trois médicaments n'ont pas été responsables de cas d'effets indésirables. Sur la figure 16, nous constatons, qu'à partir de 2008, ils commencent à être responsables d'effets indésirables dermatologiques. Nous observons un premier pic en 2012, où ils représentent 1,02% des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et 2,64% des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées. En 2014, nous notons une diminution de ces proportions. En 2016, le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab représentent 2,00% des déclarations d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et 4,24% de ces mêmes effets pour les thérapies ciblées.

La figure 17 représente la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab par rapport à l'ensemble des cas d'effets indésirables les concernant.

Figure 17 : Proportion des effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab parmi l'ensemble des effets indésirables qui leurs sont imputés

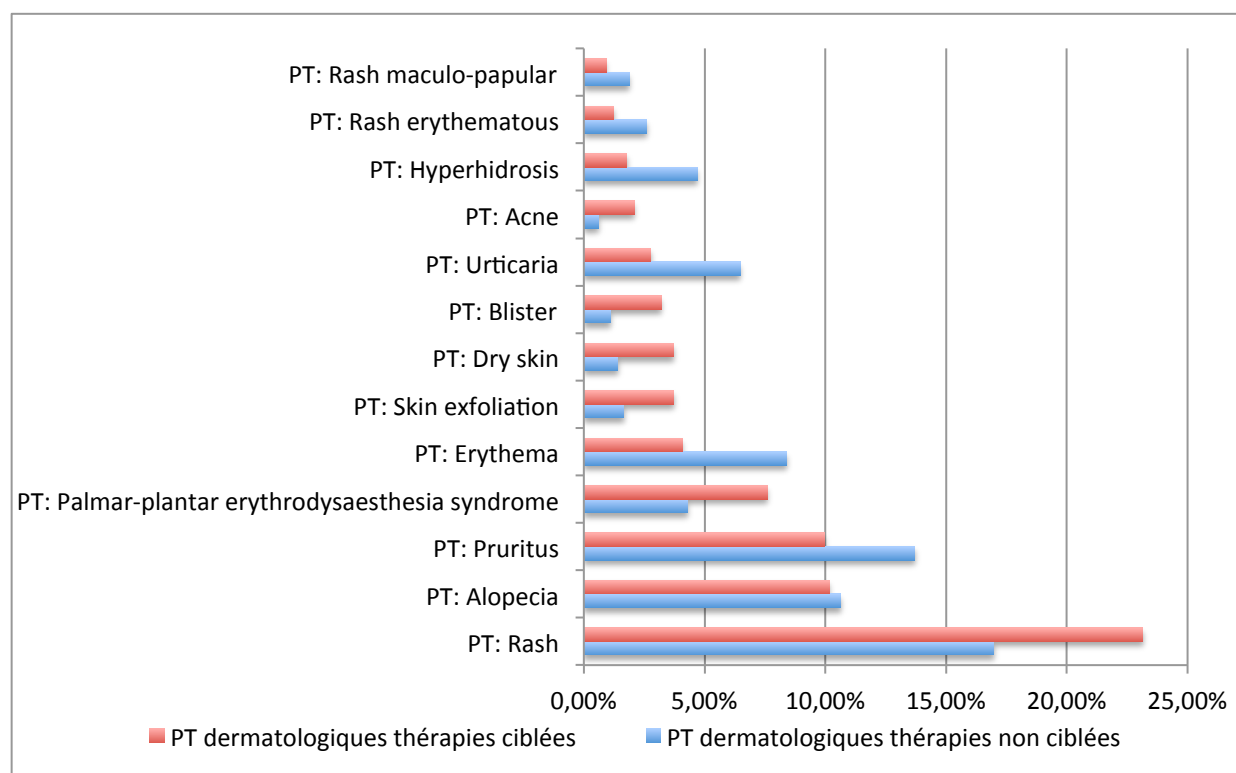


Les cas d'effets indésirables dermatologiques des trois médicaments sélectionnés représentent 15,38% de l'ensemble de leurs cas d'effets indésirables en 2009. Nous notons une diminution de la proportion de ces effets en 2010 suivie d'une augmentation en 2013. En 2016, les effets indésirables dermatologiques du nivolumab, du pembrolizumab et de l'ipilimumab représentent 8,69% de l'ensemble de leurs effets indésirables déclarés.

Pour terminer, nous avons étudié les PT (Preferred term) parmi les notifications d'effets indésirables dermatologiques déclarés dans VigiBase® pour les thérapies ciblées et non ciblées. Nous avons présenté les dix plus importants déclarés pour chacun des traitements.

- **Quelles sont les dix plus importants « Preferred term » déclarés pour les thérapies ciblées et non ciblées ?**

Figure 18 : « Preferred term » les plus déclarés pour les thérapies non ciblées et les thérapies ciblées



Des différences sont mises en évidence lorsque nous examinons la proportion des PT dermatologiques les plus fréquemment rencontrés pour les thérapies ciblées et non ciblées. Nous observons que le rash, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, les troubles de la peau (sècheresse et exfoliation), l'acné et la présence de bulles sont plus fréquemment retrouvés avec les thérapies ciblées. En revanche, le prurit, l'érythème, l'urticaire, l'hyperhydrose ainsi que les rashes érythémateux et maculo-papulaires sont plus fréquemment retrouvés avec les thérapies non ciblées. L'alopecie est elle retrouvée en proportion quasi-identique pour les thérapies ciblées et non ciblées. [Annexe 8]

4. Discussion

4.1. Présentation des résultats

Notre étude porte sur les cas d'effets indésirables dermatologiques potentiellement causés par la prise de médicaments anticancéreux. Pour cette étude, nous avons étudié le nombre de cas de déclarations de pharmacovigilance présentes dans la base de données mondiale VigiBase® entre 1995 et 2016 soit 12 865 492 cas. Parmi ceux-ci, nous avons identifié 1 333 493 d'effets indésirables, tous types confondus, pour les médicaments anticancéreux dont 192 980 cas d'effets indésirables dermatologiques. Les analyses de l'évolution de la proportion des effets indésirables dermatologiques présentent une tendance à l'augmentation depuis ces dernières années.

- Sexe des patients

Pour les cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux, les femmes sont à l'origine de plus de déclarations que les hommes avec 58,03% déclarations contre 37,93% pour les hommes (4,04% des données sont manquantes). Cette proportion est aussi retrouvée pour les effets indésirables globaux des médicaments anticancéreux mais de manière légèrement moins marquée (52,34% pour les femmes et 41,37% pour les hommes).

Lorsque nous observons l'ensemble des déclarations des cas d'effets indésirables dermatologiques au sein de VigiBase®, nous notons une proportion plus importante de cas concernant les femmes (58,85%) que les hommes (38,11%). Cette proportion est aussi retrouvée pour les cas d'effets indésirables globaux (56,87% pour les femmes et 37,56% pour les hommes). Dans les déclarations d'effets indésirables (tous types confondus), les femmes seraient donc plus représentées. La proportion plus importante d'effets indésirables dermatologiques causés par les médicaments anticancéreux pour les femmes pourrait être expliquée, partiellement, pour cette raison. En 2012, l'incidence mondiale du cancer a été de 14,1 millions de cas, avec 7 427 000 d'hommes (52,7%) et 6 663 000 de femmes (47,3%) atteints. Cependant, la fréquence des types de cancer peut varier de manière importante suivant le sexe des patients. De plus, en fonction du type de cancer, les stratégies pharmacologiques sont différentes, ainsi les expositions aux médicaments peuvent être différentes en fonction du sexe. Néanmoins, l'inversion des tendances peut faire suggérer que les femmes sont plus fréquemment associées aux notifications d'effets indésirables dermatologiques consécutives à l'exposition aux médicaments anticancéreux. (105)

- Âge des patients

Au sujet de l'âge des patients, la tranche d'âge 45 - 64 ans contient la part la plus importante de cas d'effets indésirables à la fois pour les médicaments anticancéreux (effets indésirables globaux : 28,63% ; effets indésirables dermatologiques : 34,01%) et pour l'ensemble des médicaments au sein de VigiBase® (effets indésirables globaux : 23,48% ; effets indésirables dermatologiques : 25,85%). Viennent ensuite, les patients âgés de 65 à 74 ans pour les effets indésirables tous types confondus (18,97%) et dermatologiques (18,57%) liés aux médicaments anticancéreux. En revanche, dans VigiBase®, la tranche d'âge allant de 18 à 44 ans est la seconde tranche d'âge la plus touchée par les effets indésirables qu'ils soient globaux (20,70%) ou dermatologiques (26,78%). Les effets indésirables des médicaments anticancéreux sont donc déclarés pour des patients plus âgés par rapport à l'ensemble des cas d'effets indésirables déclarés dans VigiBase®. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que l'âge est un des facteurs de risque de développement de cancers. Le vieillissement exerce un rôle fondamental notamment dans l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN. Le risque de cancers augmente avec l'âge, néanmoins il peut toucher des patients de tous âges. (106)

- Pays déclarants

La majorité des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux sont déclarés par les États-Unis (37,27%), tout comme les effets indésirables globaux des médicaments anticancéreux (45,37%). De manière générale, les États-Unis déclarent la plupart des effets indésirables dans VigiBase® (49,54%) mais aussi des effets indésirables dermatologiques (33,14%). Les autres pays majoritairement déclarants sont la Corée du Sud, la France, l'Allemagne, l'Italie et le Canada.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que ces pays sont de gros consommateurs de médicaments. En effet, il s'agit de pays développés pour qui l'accès aux médicaments est plus facile. L'exposition aux médicaments est plus importante tout comme la possible apparition d'effets indésirables médicamenteux. Il est important aussi de signaler que ces pays possèdent des systèmes de pharmacovigilance développés. Les effets indésirables résultants de l'utilisation de médicaments sont donc mieux évalués et enregistrés.

- Analyse des notifications

De manière globale, lorsque nous analysons nos résultats par année, nous pouvons constater que de plus en plus de déclarations d'effets indésirables sont présentes dans VigiBase®. Comme nous l'avons précisé auparavant, l'augmentation du nombre de notifications peut s'expliquer par l'adhésion de plus en plus conséquente de pays au programme OMS ainsi que par l'augmentation du nombre de médicaments disponibles et de déclarations. Ce sont les raisons pour lesquelles nous avons souhaité présenter nos résultats sous forme de proportion.

Entre 1995 et 2016, au sein de la base de données, la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux était en diminution jusqu'en 2001 (0,57%), leur proportion a ensuite augmenté à 1,76% en 2016. Lorsque nous avons examiné la part de ces cas d'effets indésirables par rapport à l'ensemble des cas d'effets indésirables dermatologiques présents au sein VigiBase®, nous avons constaté une augmentation de leur proportion (6,92% à 9,33%). Quand nous analysons l'évolution de ces cas d'effets indésirables parmi les cas d'effets indésirables des médicaments anticancéreux, nous observons cette fois-ci une diminution de leur proportion de 21,15% à 14,09%. Ces résultats nous permettent de constater que les cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux occupent une part de plus en plus importante parmi les cas d'effets indésirables (globaux et dermatologiques) déclarés dans VigiBase®. Cependant, leur proportion diminue au sein des cas d'effets indésirables des médicaments anticancéreux. Dans VigiBase®, la proportion des cas d'effets indésirables des médicaments anticancéreux est en hausse. Cette augmentation est en partie due à l'augmentation de la déclaration des cas d'effets indésirables dermatologiques.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'augmentation de la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux présents dans

VigiBase®. Les thérapies non ciblées occupent une part de moins en moins importante de l'ensemble des cas d'effets indésirables dermatologiques de la base. Ils ont diminué de 1,66% à 1,01% entre 1995 et 2016. La proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées a, quant à elle, évolué de 0% à 0,83% entre 1999 et 2016. Avant 1999, aucune notification concernant les cas effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées n'a été réalisée. En effet, c'est à cette période que les thérapies ciblées ont commencé à être utilisées. Pour rappel, la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux était en diminution entre 1995 et 2001 avant de connaître une augmentation jusqu'en 2016. Ces résultats nous précisent que l'augmentation de la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des traitements anticancéreux entre 2001 et 2016 est causée par l'augmentation de la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées et donc l'arrivée sur le marché de ces thérapies.

Les proportions des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées et non ciblées ont été étudiées. Pour les thérapies non ciblées, nous avons constaté une diminution de cette proportion entre 1995 et 2016 (de 21,15% à 13,04%). Pour les thérapies ciblées, cette proportion est nulle avant 1999, due à l'absence de déclaration de cas d'effet indésirable. Elle augmente fortement en 1999 (16,28%), connaît un pic à 21,17% en 2007 avant d'atteindre 15,14% en 2016. Comme nous l'avons précisé antérieurement, la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux était en diminution avant 1999. Depuis cette année là, elle est en augmentation. Ces éléments nous permettent de mettre en avant que la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées est en augmentation contrairement à la proportion de ceux des thérapies non ciblées, qui elle est en diminution.

De manière plus spécifique, nous avons analysé les classes de médicaments responsables de cas d'effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées. Depuis 1999, nous constatons que chaque cas référencé de ces effets est imputable à un médicament se situant dans la classe L01. Au début des années 2000, la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées de la classe L04 est en augmentation. Elle connaît un pic à 27,50% en 2002 avant de diminuer jusqu'en 2014, en 2016 elle est de 8,40%. Les thérapies ciblées peuvent être à l'origine d'effets indésirables dermatologiques, un cas pouvant être causé par un ou plusieurs médicaments. Cette analyse nous montre que les thérapies ciblées de la classe L01 sont toujours impliquées lors de la déclaration de cas d'effets indésirables dermatologiques causées par les thérapies ciblées. Parfois, ces cas peuvent être dus à plusieurs médicaments appartenant à la fois à la classe L01 et L04.

Quant aux médicaments anti-EGFR, qui sont des thérapies ciblées, nous pouvons observer qu'ils occupent une part importante de la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques dus aux thérapies ciblées mais aussi dus aux médicaments anticancéreux de manière générale. En 2007, cette proportion est de 34,39% parmi l'ensemble des cas dus aux médicaments anticancéreux soit 78% parmi les thérapies ciblées. En 2016, cette proportion est de 7,30% par rapport à l'ensemble des effets indésirables dermatologiques

des médicaments anticancéreux soit 15,46% par rapport aux thérapies ciblées. Lorsque nous avons examiné la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR parmi l'ensemble des déclarations d'effets indésirables les concernant, nous avons pu constater deux pics. Le premier, en 2001, où la part des cas d'effets indésirables dermatologiques est de 40%, le second en 2008 où cette même part a atteint 42,67%. En 2016, cette proportion était de 28,50%. Ceci nous permet donc de constater que la proportion des effets indésirables dermatologiques des médicaments anti-EGFR parmi l'ensemble des cas les concernant est majeure. Les deux pics correspondent à l'arrivée de nouvelles molécules et donc à une augmentation des déclarations avec une proportion importante d'effets indésirables dermatologiques.

Au sujet de l'imatinib, nous constatons que ce médicament à lui seul est responsable de 5,81% des déclarations de cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux, ce qui correspond à 51,89% des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées, en 2003. Ces fortes augmentations de proportion entre 2001 et 2003 correspondent au début de l'utilisation de ce médicament. Nous observons aussi une augmentation de ces proportions en 2009 (6,91% de cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et 18,67% de cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées), ce qui correspond à l'extension des indications de ce médicament cette même année (traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales). Enfin, les déclarations d'effets indésirables dermatologiques de l'imatinib occupent une part relativement importante de l'ensemble des cas d'effets indésirables de ce médicament (20,73% en 2005 et 10,79% en 2016).

Le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab sont des médicaments qui ont commencé à être utilisés ces dernières années. La proportion des effets indésirables dermatologiques déclarée est en augmentation. Proche de 0% en 2008, ces cas d'effets indésirables représentent aujourd'hui 2% des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux et 4,24% des cas d'effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées. De plus la proportion des effets indésirables dermatologiques de ces trois médicaments représente 8,69% des cas d'effets indésirables déclarés les concernant.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'importance des effets indésirables dermatologiques pouvant être provoqués par les médicaments anticancéreux. Ils occupent en effet une part de plus en plus importante parmi l'ensemble des déclarations d'effets indésirables présentes au sein de Vigibase®. De plus, nous notons une augmentation de ces effets indésirables dermatologiques due à l'avènement des thérapies ciblées à partir des années 2000. Par ailleurs, la première thérapie utilisée fut l'imatinib qui a été l'origine de nombreuses déclarations d'effets indésirables dermatologiques. Aujourd'hui, nous pouvons noter que les médicaments ayant une activité anti-EGFR ainsi que les anticorps monoclonaux (notamment le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab) sont responsables de nombreuses déclarations d'effets indésirables dermatologiques et qu'ils occupent une proportion relativement importante parmi l'ensemble des cas d'effets indésirables déclarés.

4.2. Points forts de l'étude

Cette étude a été réalisée grâce aux données référencées dans la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase®. Cette base de données de l'OMS est la plus importante au monde. Elle regroupe, en effet, les données de pharmacovigilance de plus de 125 pays. Aujourd'hui, ce sont plus de 14 millions de cas qui sont déclarés et référencés au sein de VigiBase®.

Grâce à cette base, nous avons analysé les cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux parmi l'ensemble des pays participants à ce programme. Nous avons pu approfondir nos recherches en nous intéressant spécifiquement à certaines classes de médicaments (L01, L02, L03 et L04) ainsi qu'à certains mécanismes d'action des médicaments (thérapies ciblées et non ciblées) de même que plusieurs médicaments spécifiques (anti-EGFR, anticorps monoclonaux, imatinib). Également, il nous a été possible d'étudier l'âge et le sexe des patients des cas d'effets indésirables étudiés mais aussi d'analyser les données en fonction des pays déclarants. De plus, notre étude s'est étendue entre 1995 et 2016, ce qui nous a permis d'étudier plus de 12 865 492 de notifications au global.

En outre, l'extraction réalisée dans VigiBase® pour notre étude a permis d'obtenir les données pour l'ensemble des médicaments anticancéreux ayant été utilisé dans le monde entre 1995 et 2016. De plus, nous avons aussi pu bénéficier des données étants référencées lors des phases d'essais cliniques. Ceci nous a permis à la fois d'étudier les effets indésirables attendus avec l'utilisation des médicaments mais aussi les effets indésirables non connus voire inattendus.

4.3. Limites de l'étude

Notre étude est basée sur des données de pharmacovigilance, ce qui peut présenter certaines limites. En effet, la déclaration d'un effet indésirable repose sur la suspicion d'un lien de causalité entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

De surcroît, les déclarations de cas d'effets indésirables sont parfois incomplètes. C'est à dire que certaines données peuvent être manquantes, comme l'âge et le sexe des patients par exemple. Soulignons aussi que ces déclarations peuvent être réalisées à la fois par des professionnels de santé ainsi que par des patients. Selon les systèmes de pharmacovigilance des pays, les données ne sont pas toujours soumises à la validation par un professionnel de santé ; ceci peut donc avoir un impact sur la fiabilité de certaines données référencées. Aussi, en raison d'une opération de maintenance, il est à noter une baisse des déclarations enregistrées dans VigiBase en 2007.

Nous pouvons souligner, que pour notre étude nous analysons les cas d'effets indésirables des médicaments anticancéreux. Ces derniers peuvent être à l'origine d'effets indésirables fréquents et variés : cardiaques, gastro-intestinaux, digestifs, neurologiques etc. Les effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux peuvent donc être perçus comme secondaires par les médecins et par les patients. De plus, lorsqu'un effet

indésirable est connu et considéré comme non grave, il peut ne pas faire l'objet de déclaration de manière courante. Il est donc possible qu'il y ait une sous-notification plus importante dans notre cas.

Enfin, lors de notre analyse, certaines difficultés ont été rencontrées notamment pour identifier l'ensemble des médicaments utilisés dans les protocoles de traitements anticancéreux. En effet, ce sont l'ensemble des médicaments commercialisés mais aussi étudiés lors d'essais cliniques (ayant ou n'ayant pas fait suite à une mise sur le marché) qui ont été analysés.

5. Conclusion de l'étude

Cette étude nous a permis d'analyser les cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux présents au sein de Vigibase®.

De manière générale, nous avons pu constater que de plus en plus de notifications d'effets indésirables sont incrémentées dans la base de données et que, pour tous les médicaments présents sur le marché mondial, la proportion des effets indésirables dermatologiques est en diminution par rapport relative.

Cependant, les médicaments anticancéreux ne suivent pas cette logique. Les cas d'effets indésirables les concernant occupent une part de plus en plus importante parmi l'ensemble des déclarations réalisées dans la base de données. C'est aussi le cas pour la proportion des cas d'effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux qui augmente au sein de Vigibase®. Cette augmentation s'explique par l'arrivée sur le marché des thérapies ciblées qui sont à l'origine d'une proportion de plus en plus importante de cas d'effets indésirables dermatologiques. Aussi, nous pouvons observer une tendance à une augmentation constante des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux.

Il est aussi important de préciser que de nouveaux médicaments sont arrivés sur le marché avec des profils d'effets indésirables différents. À ceci s'ajoute le fait que de plus en plus de patients sont exposés aux médicaments anticancéreux. Aujourd'hui, les patients vivent plus longtemps et la perception du médicament a changé. La qualité de vie du patient est maintenant prise en considération.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les cancers regroupent des pathologies diverses mais malheureusement encore délicates dans leurs prises en charge avec des taux de mortalité non négligeables. Cependant, les médicaments utilisés peuvent être à l'origine d'effets indésirables plus ou moins sévères. Ces derniers peuvent être très difficiles à supporter pour les patients et, dans certains cas, à l'origine de l'arrêt des traitements. Les effets indésirables dermatologiques représentent une part importante de ceux-ci. Ils peuvent apparaître dès le début du traitement et engendrer, parfois, des lésions irréversibles.

Ces effets indésirables dermatologiques se manifestent sous l'influence de nombreux médicaments anticancéreux. Cette étude a permis de mettre en évidence une augmentation de la proportion de ceux-ci coïncidant avec l'arrivée sur le marché des thérapies ciblées. Néanmoins, ces effets indésirables ne leur sont pas spécifiques, ils concernent l'ensemble des traitements disponibles. Ces effets indésirables dermatologiques peuvent atteindre la peau, les muqueuses et les phanères. De plus, ils peuvent évoluer selon le type de thérapie utilisée. Il est donc primordial de les reconnaître et de comprendre comment ils se manifestent. Ceci dans le but de les prévenir et d'avoir la meilleure prise en charge possible pour le patient mais aussi afin d'éviter que ces effets secondaires nuisent au déroulement du traitement.

Il est indispensable pour les professionnels de santé de comprendre l'impact que les effets indésirables dermatologiques, secondaires à la prise de médicaments anticancéreux, peuvent avoir sur le patient. Stigmatisants, allant de la simple gêne à des caractères handicapants, ces complications secondaires impactent les patients, de manière physique et psychosocial, dans leurs activités quotidiennes et altèrent leur qualité de vie. Des mesures d'accompagnement du patient sont à mettre en place, elles sont bien sûr à adapter selon les effets indésirables. Une collaboration pluridisciplinaire entre personnels médicaux et paramédicaux est essentielle. De part sa formation, sa crédibilité, sa connaissance du patient et la relation de confiance qu'il instaure avec lui, le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer dans la prise en charge des effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux ainsi que des traitements anticancéreux de manière globale. Grâce à ses conseils et aux recommandations qu'il prodigue, le pharmacien d'officine prend en considération le patient dans sa globalité. Il aide ainsi le patient à comprendre sa maladie et ses traitements tout en le soutenant et en l'accompagnant. Dans cette démarche, nous proposons une fiche conseil pour les patients exposés aux médicaments anticancéreux et à risque de développer des effets indésirables dermatologiques.

Prise en charge des effets indésirables dermatologiques survenant lors de traitements anticancéreux

Recommandations et conseils

HYGIÈNE

- Adopter une hygiène douce
- Éviter l'eau trop chaude : trop de chaleur augmente la sécheresse de la peau et réactive l'inflammation
- La température idéale de l'eau se situe entre 30°C et 34°C
- Limiter les bains moussants prolongés
- Préférer les mains plus douces pour le lavage (plutôt qu'un gant de toilette, une éponge ou une fleur de douche)
- Favoriser les huiles lavantes ou les pains dermatologiques (sans savon et sans parfum)
- Sécher la peau en tamponnant délicatement
- Cheveux :
 - Adopter un shampoing doux
 - Si un sèche-cheveux est utilisé : opter pour une ventilation faible et tiède
 - Coiffage : utiliser les mains plutôt qu'une brosse à cheveux
- Épilation : choisissez une cire froide ou tiède
- Rasage : préférer un rasoir électrique (plutôt que mécanique)
- Ongles : limer les ongles courts et droits et appliquer un vernis pour les protéger et les renforcer

SOINS GÉNÉRAUX

- Hydrater la peau du corps, du visage et du cuir chevelu (lorsqu'il n'y a plus de cheveux), insister sur les mains et les pieds
- Un masque apaisant et hydratant peut être réalisé 1 à 2 fois par semaine
- L'exposition solaire est déconseillée : quelle que soit la saison, le port de vêtements couvrants, chapeau, lunettes ainsi qu'une crème solaire sont indispensables
- Utiliser des crèmes solaires de forts indices et renouveler l'application toutes les 2 heures
- Un maquillage médical peut être conseillé à la fois pour les hommes et les femmes pour camoufler les effets des traitements et retrouver un teint harmonieux

Manifestation	Éducation du patient	Conseils
Alopécie	- Couper les cheveux courts avant la chute afin de s'y habituer - Porter une prothèse capillaire (perruque, turban, foulard etc.)	- Minoxidil à 2% - Casque réfrigérant - Maquillage médical (redessiner les sourcils)
Atteintes unguéales	- Limer les ongles courts et droits - Protéger les mains par des gants pour les activités manuelles - Éviter les contacts prolongés avec l'eau, les agents détergents et corrosifs - Hydrater le contour des ongles - Manucures/ pédicures déconseillées - Éviter les traumatismes - Porter des chaussures confortables	- Hydratant pour les mains/ pieds - Antiseptiques - Actif réparateur et cicatrisant - Vernis protecteur Périonyxis - Antiseptiques - Dermocorticoïde local (si absence d'infection)
Bouffées de chaleurs	- Éviter les milieux et les aliments chauds, la nourriture épicée - Porter des vêtements légers et amples	
Épaississement de la peau, fissures, gerçures, craquelures	- Hydrater la peau - Éviter les contacts prolongés avec l'eau, les agents détergents et corrosifs	- Émollient - Actif réparateur et cicatrisant - Agents kératolytiques (pas dans les fissures)
Éruptions acnéiformes	- Ne pas manipuler les lésions - Nettoyer la peau sans l'agresser - Éviter les substances agressives pour la peau (alcool, savon)	- Tétracyclines et dermocorticoïdes locaux - Protection solaire - Maquillage médical (camoufler les lésions)
Hyperkératose	- Hydrater la peau - Changer de paire de chaussures d'un jour sur l'autre pour changer les appuis	- Agents kératolytiques - Hydratant - Émollient
Lupus	Ne pas s'exposer au soleil	- Dermocorticoïdes - Photoprotection (vêtements couvrants, chapeau, lunettes, crème solaire SPF 50)
Mucite et ostéonécrose de la mâchoire	- Brossage des dents 3x/j pendant au moins 3 minutes - Brosse à dents électrique à éviter - Brossage de la gencive vers la dent - Effectuer un nettoyage interdentaire - Adaptation de l'alimentation (suppression aliments chauds, épicés, alcool)	Mucite - Cryothérapie par glaçon ou bain de bouche glacé - Corticoïdes en topiques et antalgiques Ostéonécrose de la mâchoire - Antibiothérapie adaptée - Antalgique et antiseptique

	• Bains de bouche fréquent • Suivi régulier par un spécialiste	
Photosensibilité	• Ne pas s'exposer au soleil • Protéger sa peau	• Photoprotection (vêtements couvrants, chapeau, lunettes, crème solaire SPF 50)
Radiothérapie	• Ne pas appliquer de crème avant la séance de radiothérapie	• Émollient (à distance des séances) • Actif réparateur et cicatrisant
Syndrome de Raynaud	• Limiter les expositions au froid et facteurs de vasoconstriction (tabac, caféine, médicaments vasoconstricteurs)	• Inhibiteurs calciques et trinitrine locale parfois
Syndrome main pied	• Surveiller les pieds et les mains • Hydrater la peau dès le début des traitements • Port de gants pour les activités manuelles et ménagères • Port de chaussettes en coton et de chaussures larges • Limiter les activités traumatisantes • Limiter l'utilisation de produits agressifs • Accompagnement podologique	• Émollient • Agents kératolytiques (callosités) • Inflammation : dermocorticoïdes • Douleurs : anesthésiques locaux
Syndrome sclérodermiformes	• Régresse à l'arrêt du traitement	• Corticoïdes ou méthotrexate (parfois)
Xérose	• Hydrater la peau (visage, corps, cuir chevelu) • Limiter le parfum	• Hydratant • Émollient

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
2. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. Dermatologie. [98-085-A-10].
3. Dréno B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Volume 135, numéro S3. Pages 149-152. Février 2008.
4. Lévêque J-L. Mesures biomécaniques de la peau. Cosmétologie et Dermatologie esthétique. [50-140-G-10].
5. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Volume 136, numéro S6. Pages 247-251. Octobre 2009.
6. Dubus P, Vergier B. Histologie cutanée. Cosmétologie et Dermatologie esthétique. [50-010-A-10].
7. Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. The skin: an indispensable barrier. Exp Dermatol. Décembre 2008;17(12):1063-72.
8. Moore KL, II AFD. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur; 2001. 1222 p.
9. Piérard G-E, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T. Sécrétions sudorale et sébacée. Cosmétologie et Dermatologie esthétique. [68163].
10. Piérard GE, Arrese J, Piérard-Franchimont C. Sécrétion sudorale. Cosmétologie et Dermatologie esthétique. [50-020-G-10].
11. Duhard-Brohan E, Delaplace M. Chirurgie de l'ongle. Podologie. [69973].
12. Carmès S, Dumontier C. Traumatismes de l'appareil unguéal. Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie. [63123].
13. Baran R, Goettmann-Bonvallot S. Dermatologie chirurgicale esthétique de l'appareil unguéal. Podologie. [27-070-A-48].
14. Anatomy & Physiology · Anatomy and Physiology [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: <http://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46060.html>
15. Nast A, Griffiths CEM, Hay R, Sterry W, Bolognia JL. The 2016 International League of Dermatological Societies' revised glossary for the description of cutaneous lesions. Br J Dermatol. Juin 2016;174(6):1351-8.
16. Lipsker D, Grosshans É, Chosidow O. Lésions élémentaires de la peau : sémiologie cutanée. Dermatologie. [98-045-A-10].

17. Lipsker D. Sémiologie cutanée. AKOS (Traité de Médecine). [2-0646].
18. De Guidi G, Bracchitta G, Catalfo A. Photosensitization reactions of fluoroquinolones and their biological consequences. *Photochem Photobiol.* déc 2011;87(6):1214–29.
19. Singhanian R, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. *HIVAIDS Auckl NZ.* 2011;3:135–43.
20. Item 322 – UE 10 Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* Volume 142, numéro S2. Pages 228-234. Juin 2015.
21. © Situation de la chimiothérapie des cancers, état des lieux et des connaissances, INCa, juillet 2015.
22. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers> [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
23. Carassou P, Meijer L, Le Moulec S, Aoun J, Bengrine-Lefèvre L. [Cell cycle and molecular targets: CDK inhibition]. *Bull Cancer (Paris).* 1 Février 2012;99(2):163–71.
24. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* Février 2015;14(2):130–46.
25. Larousse É. Définitions : cancérisation - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/canc%C3%A9risation/12638>
26. WHO | Structure and principles/ [Internet]. [cité 8 février 2017]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
27. ATC/DDD Index 2017 [Internet]. ATC/DDD Index 2017. [cité 6 janvier 2017]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
28. Lamm DL. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Anticancer Drugs.* Mai 1992;3 Suppl 1:39–47.
29. Highley MS, van Oosterom AT, Maes RA, De Bruijn EA. Intravesical drug delivery. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet.* Juillet 1999;37(1):59–73.
30. Pubchem. mitobronitol | C₆H₁₂Br₂O₄ - PubChem [Internet]. [cité 2 septembre 2017]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mitobronitol>
31. Pourquier P. Agents alkylants. *Bull Cancer (Paris).* 2011;98(11):1237–51.
32. Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bulletin du Cancer.* Volume 98, numéro 11. Pages 1263-1274. Novembre 2011.

33. Checchi PM, Nettles JH, Zhou J, Snyder JP, Joshi HC. Microtubule-interacting drugs for cancer treatment. *Trends Pharmacol Sci.* Juillet 2003;24(7):361–5.
34. Clark PI, Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clin Pharmacokinet.* Avril 1987;12(4):223–52.
35. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Septembre 1998;34(10):1514–21.
36. Bauduer F. Agents cytostatiques en hématologie. *Hématologie.* [13-082-A-10].
37. Yang H, Ganguly A, Cabral F. Inhibition of Cell Migration and Cell Division Correlates with Distinct Effects of Microtubule Inhibiting Drugs. *J Biol Chem.* 15 Octobre 2010;285(42):32242–50.
38. Coeffic D, Antoine E-C, Khayat D. Chimiothérapie antitumorale. AKOS (Traité de Médecine). [2-0140].
39. D’Incalci M, Badri N, Galmarini CM, Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer.* 12 août 2014;111(4):646–50.
40. Ubaldi S, Craparotta I, Colella G, Ronchetti E, Beltrame L, Vicario S, et al. Mechanism of action of trabectedin in desmoplastic small round cell tumor cells. *BMC Cancer.* 6 Février 2017;17(1):107.
41. Sobell HM. Actinomycin and DNA transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Août 1985;82(16):5328–31.
42. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* Volume 55, numéro 2. Pages 104-112. Avril 2006.
43. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. *Cancer.* 1 Avril 1973;31(4):903–14.
44. Nair AG, Ali MJ. Mitomycin-C in dacryocystorhinostomy: From experimentation to implementation and the road ahead: A review. *Indian J Ophthalmol.* Avril 2015;63(4):335–9.
45. Lee FYF, Borzilleri R, Fairchild CR, Kamath A, Smykla R, Kramer R, et al. Preclinical discovery of ixabepilone, a highly active antineoplastic agent. *Cancer Chemother Pharmacol.* Décembre 2008;63(1):157–66.
46. Robert J, Marty M. Pharmacologie des cancers. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015. 645 p.
47. Pintaud G, Diviné M, Lechat P, participants of Round Table N°5 of Giens XXVII. Monoclonal Antibodies for Therapeutic Use: Specific Characteristics of Clinical Development,

Evaluation by the Agencies, and Long-term Monitoring of Safety. *Thérapie*. Août 2012;67(4):329–37.

48. Vignot S, Tossen G, Solub D, Wilkowsky C. Thérapies moléculaires ciblées. AKOS (Traité de Médecine). [54109].

49. Les cancers [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 9 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers>

50. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 19 Janvier 2006;354(3):270–82.

51. Orestano F, Altwein JE, Knapstein P, Bandhauer K. Mode of action of progesterone, gestonorone capronate (Depostat) and cyproterone acetate (Androcur) on the metabolism of testosterone in human prostatic adenoma: in vitro and in vivo investigations. *J Steroid Biochem*. Juin 1975;6(6):845–51.

52. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. Volume 23, numéro 15. Pages 1246-1257. Novembre 2013.

53. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell*. Mars 2004;5(3):207–13.

54. McKeage K, Curran MP, Plosker GL. Fulvestrant: a review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy. *Drugs*. 2004;64(6):633–48.

55. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf*. Novembre 2014;13(11):1483–99.

56. Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. Octobre 2002;7(5):279–83.

57. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 23 septembre 2009 FIRMAGON [Internet]. HAS. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/firmagon_-_ct-6725.pdf

58. Vidal [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23420/abiraterone/>

59. Moro-Sibilot D, Toffart A-C, Gereige G, Coudurier M. Les facteurs de croissance hématopoïétique en cancérologie thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. Volume 1, numéro 4. Pages 314-319. Octobre 2009.

60. Papo T. Interférons : utilisation thérapeutique. AKOS (Traité de Médecine). [7-1140].

61. Universalis E. IMMUNITÉ, biologie [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/immunité-biologie/>

62. Schulz RA, Yutzey KE. Calcineurin signaling and NFAT activation in cardiovascular and skeletal muscle development. *Dev Biol.* 1 Février 2004;266(1):1–16.
63. Parchment RE, Gordon M, Grieshaber CK, Sessa C, Volpe D, Ghielmini M. Predicting hematological toxicity (myelosuppression) of cytotoxic drug therapy from in vitro tests. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Avril 1998;9(4):357–64.
64. Chatelut E, Delord J-P, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Invest New Drugs.* Mai 2003;21(2):141–8.
65. Gerbault O. Cicatrisation cutanée. Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. [45-010].
66. Kim GM, Kim S, Park HS, Kim JY, Nam S, Park S, et al. Chemotherapy-induced irreversible alopecia in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 21 Mars 2017.
67. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol.* Avril 2015;16(4):e181-189.
68. Aubard Y. Fertilité après chimiothérapie anticancéreuse. *Obstétrique.* [5-049-C-15].
69. Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* Mars 2013;35(3):263–78.
70. Pavic M, Sève P, Rousset H, Debourdeau P. Prise en charge de l'asthénie associée au cancer. *La Presse Médicale.* Volume 37, numéro 6P1. Pages 957-966. Juin 2008.
71. Oncomip - Prise en charge de l'extravasation de chimiothérapie [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/oncomip-pediatrique/procedures/procedures-medicales/prise-charge-l-extravasation-chimiotherapie.html>
72. Armougon A, Castanet M. Perturbations endocriniennes après traitement anticancéreux chez l'enfant. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition.* Volume XV, numéro 7. Septembre 2011.
73. Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, et al. [Cardiotoxicity of chemotherapies]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. Janvier 2013;42(1):26–39.
74. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther.* Mai 2005;1(2):101–14.
75. Sadowska AM, Specenier P, Germonpre P, Peeters M. Antineoplastic therapy-induced pulmonary toxicity. *Expert Rev Anticancer Ther.* Août 2013;13(8):997–1006.
76. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol.* Juin 2014;2(2):95–102.
77. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from

chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncol.* Septembre 2012;14 Suppl 4:iv45-54.

78. Psimaras D, Bompaire F, Taillia H, Ricard D, Taillibert S. Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées. *Bulletin du cancer.* 25 Mars 2015. Volume 99. Numéro 9. Pages 851–63.

79. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* Août 2013;34(8):458–69.

80. Dulon D, Mosnier I, Bouccara D. Ototoxicité médicamenteuse. *Oto-rhinolaryngologie.* [39238].

81. Pilet E, Boivert-Hanoca M-L, Sibaud V. Toxicités podologiques des traitements anticancéreux. *Podologie.* [70153].

82. Koeppel M-C, Bonnet N, Berbis P. Modifications indésirables de la peau liées aux médicaments. *Dermatologie.* [65436].

83. Dereure O, Bessis D, Guilhou J-J, Guillot B. Effets cutanés indésirables des chimiothérapies antitumorales et des cytokines. *Dermatologie.* [98-712-A-10].

84. Beani J-C. Photodermatoses. *Dermatologie.* [98-785-A-10].

85. Sibaud V, Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies]. *Ann Dermatol Venereol.* Avril 2013;140(4):266–73.

86. Sibaud V, Delord J-P, Robert C. *Dermatologie des traitements anticancéreux: guide pratique.* Éditions Privat; 2014. 231 p.

87. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med.* Septembre 1981;95(3):288–92.

88. Code de la santé publique - Article R5121-152. *Code de la santé publique.*

89. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

90. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. ANSM. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

91. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. Volume 71, numéro 2. Pages 123–8. 5 Avril 2016.

92. Les essais cliniques comportent 3 phases [Internet]. LEEM. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/actualite/11-01/les-essais-cliniques-comportent-3-phases>

93. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments [Internet]. WHO. [cité 3 janv 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/>
94. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier; 2010.
95. About us - European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMA. 2017 [cité 3 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf
96. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie. Volume 71, numéro 2. Pages 135-142. Avril 2016.
97. Pharmacovigilance : Rôle des différents acteurs [Internet]. ANSM. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
98. Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé [Internet]. ANSM. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante>
99. Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL. DOSSIER Pharmacovigilance Le réseau de pharmacovigilance français : structure et missions. <https://www-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues0755498200290002102> [Internet]. 21 févr 2008 [cité 12 déc 2016]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.upslse.fr/article/91143/resultatrecherche/5>
100. Organisation de la pharmacovigilance européenne [Internet]. ANSM. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
101. Members of the WHO Programme [Internet]. WHO. [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>
102. WHO | The WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. WHO. [cité 12 mai 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/
103. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Inf J. 1 sept 2008;42(5):409–19.
104. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision,. INCa; 2016.

105. Le cancer en chiffres [Internet]. Fondation contre le cancer. [cité 15 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.be/les-cancers/le-cancer-en-chiffres>

106. Age [Internet]. National Cancer Institute. [cité 6 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>

ANNEXES

Annexe 1 : Classification ATC des médicaments anticancéreux.....	105
Annexe 2 : Classement des médicaments anticancéreux présents dans VigiBase®	110
Annexe 3 : Médicaments anticancéreux ayant une activité anti-EGFR présents dans VigiBase®	118
Annexe 4 : SOC « Skin and subcutaneous tissue disorders ».....	119
Annexe 5 : Nombre total de cas d'effets indésirables, par catégories étudiées, présents dans VigiBase® entre 1995-2016.....	121
Annexe 6 : Nombre de cas d'effets indésirables, par année et par catégories étudiées, présents dans VigiBase® entre 1995-2016	123
Annexe 7 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables des thérapies non ciblées et thérapies ciblées.....	125
Annexe 8 : Preferred term dermatologique déclarés les thérapies ciblées et non ciblées ..	127

Annexe 1 : Classification ATC des médicaments anticancéreux

L01 Antinéoplasiques	miltéfosine
L01A Agents alkylants	masoprocol
L01AA Analogues de moutarde azotée cyclophosphamide chlorambucil melphalan chlorméthine ifosfamide trofosfamide prednimustine bendamustine	estramustine trétinoïne mitoguazone topotécan tiazofurine irinotécan alitrétinoïne mitotane pégaspargase
L01AB Alkylsulfonates busulfan treosulfan mannosulfan	bexarotène trioxyde d'arsenic denileukine diftitox bortézomib
L01AC Ethylèneimines thiotépa triaziquone carboquone	célécoxib anagrélide oblimersène sitimagène céradénovec
L01AD Nitrosurées carmustine lomustine sémostine streptozocine fotémustine nimustine ranimustine	vorinostat romidepsine omacétaxine mépésuccinate éribuline panobinostat vismodégib aflibercept carfilzomib
L01AG Époxydes étoglucide	olaparib idelalisib
L01AX Autres agents alkylants mitobronitol pipobroman témozolomide dacarbazine	sonidégib belinostat ixazomib talimogene laherparepvec venetoclax
L01B Antimétabolites	vosaroxin
L01BA Analogues de l'acide folique méthotrexate raltitrexid pémétréxed pralatrexate	L02 Thérapeutique endocrine
	L02A Hormones et apparentés
	L02AA Œstrogènes diéthylstilbestrol polyestradiol phosphate

L01BB Analogues de la purine mercaptopurine fludarabine clofarabine nélarabine	éthinyloestradiol fosfestrol
L01BC Analogues de la pyrimidine cytarabine fluorouracile tégafer carmofur gemcitabine capécitabine azacitidine décitabine fluorouracile en association tégafer en association trifluridine en association	L02AB Progestatifs mégesterol médroxyprogestérone gestonorone L02AE Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines buséréline leuproréline goséréline triptoréline histréline L02B Antihormones et apparentés L02BA Anti-œstrogènes tamoxifène torémifène fulvestrant
L01C alcaloïdes végétaux et autres produits naturels	L02BB Anti-androgènes flutamide nilutamide bicalutamide enzalutamide
L01CA Vincaalcaloïdes et analogues vincristine vinblastine vindésine vinorelbine vinflunine vintafolide	L02BG Inhibiteurs d'aromatase aminoglutéthimide formestane anastrozole létrozole exémestane vorozole
L01CB Dérivés de la podophyllotoxine étoposide téniposide	L02BX Autres hormones antagonistes et agents reliés abarélix dégarélix abiratérone
L01CC Dérivés de la colchicine démécolcine	L03 Immunomodulateurs
L01CD Taxanes paclitaxel docétaxel paclitaxel poliglumex cabazitaxel	L03A Immunostimulants
L01CX Autres alcaloïdes végétaux et produits naturels	L03AA Facteurs de croissance

trabectédine	filgrastim
L01D Antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées	molgramostim
L01DA Actinomycines	sargramostim
dactinomycine	lénograstim
L01DB Anthracyclines et substances apparentées	ancestim
doxorubicine	pegfilgrastim
daunorubicine	lipegfilgrastim
épirubicine	balugrastim
aclarubicine	empegfilgrastim
zorubicine	L03AB Interférons
idarubicine	interféron alpha naturel
mitoxantrone	interféron bêta naturel
pirarubicine	interféron gamma
valrubicine	interféron alfa 2A
amrubicine	interféron alfa-2B
pixantrone	interféron alfa N1
L01DC Autres antibiotiques cytotoxiques	interféron bêta 1A
bléomycine	interféron bêta 1B
plicamycine	interféron alfacon 1
mitomycine	peginterféron alfa 2B
ixabepilone	peginterféron alfa 2A
L01X Autres agents antinéoplasiques	albinterféron alfa 2B
L01XA Composés du platine	peginterféron bêta 1A
cisplatine	cepeginterféron alfa 2B
carboplatine	peginterféron alfa 2B en association
oxaloplatine	peginterféron alfa 2A en association
satraplatine	L03AC Interleukines
polyplatillen	adesleukine
L01XB Méthylhydrazines	oprelvekin
procarbazine	L03AX Autres immunostimulants
L01XC Anticorps monoclonaux	lentinan
édrécolomab	roquinimex
rituximab	vaccin BCG
trastuzumab	pegadémase
gemtuzumab	pidotimod
cétuximab	poly I:C
bévacizumab	poly ICLC

panitumumab	thymopentine
catumaxomab	immunocyanine
ofatumumab	tasonermine
ipilimumab	vaccin contre le mélanome
brentuximab védotine	acétate de glatiramère
pertuzumab	histamine dihydrochlorure
trastuzumab emtansine	mifamurtide
obinutuzumab	plérixafor
dinutuximab	sipuleucel T
nivolumab	cridanimod
pembrolizumab	dasiprotimut-t
blinatumomab	L04 Immunosuppresseurs
ramucirumab	L04A Immunosuppresseurs
necitumumab	L04AA Immunosuppresseurs sélectifs
elotuzumab	muromonab-CD3
daratumumab	immunoglobuline anti-lymphocytes (cheval)
mogamulizumab	immunoglobuline anti-thymocytes (lapin)
inotuzumab ozogamicin	acide mycophénolique
L01XD Sensibilisants utilisés en photochimiothérapie / radiothérapie	sirolimus
porfimère sodique	léflunomide
aminolévulinate de méthyle	aléfacept
acide aminolévulinique	évérolimus
témoporfine	guspérimus
efaproxiral	éfalizumab
L01XE Inhibiteurs de protéines kinases	abétiumus
imatinib	natalizumab
géfitinib	abatacept
erlotinib	éculizumab
sunitinib	bélimumab
sorafénib	figolimod
dasatinib	bélatacept
lapatinib	tofacitinib
nilotinib	tériflunomide
témsirolimus	aprémilast
évérolimus	védolizumab
pazopanib	alemtuzumab
vandétanib	bégélomab
afatinib	ocrelizumab

bosutinib	baricitinib
vémurafénib	L04AB Inhibiteurs du TNF alpha
crizotinib	étanercept
axitinib	infliximab
ruxolitinib	afélimomab
ridaforolimus	adalimumab
régorafénib	certolizumab pégol
masitinib	golimumab
dabrafenib	L04AC Inhibiteurs d'interleukines
ponatinib	daclizumab
tramétinib	basiliximab
cabozantinib	anakinra
ibrutinib	rilonacept
ceritinib	usténkinumab
lenvatinib	tocilizumab
nintedanib	canakinumab
cediranib	briakinumab
tivozanib	sécukinumab
palbociclib	siltuximab
osimertinib	brodalumab
alectinib	ixékizumab
rociletinib	sarilumab
cobimetinib	L04AD Inhibiteur de la calcineurine
midostaurine	ciclosporine
olmutinib	tacrolimus
L01XX Autres agents antinéoplasiques	voclosporine
amsacrine	L04AX Autres immunosuppresseurs
asparaginase	azathioprine
altrétamine	thalidomide
hydroxycarbamide	méthotrexate
lonidamine	lénalidomide
pentostatine	pirfénidone
	pomalidomide

Annexe 2 : Classement des médicaments anticancéreux présents dans VigiBase®

Thérapies ciblées		
Abituzumab	MEDI4736 (synonym for	Dovitinib
Acalisib	Durvalumab)	EGF816
Afuresertib	Mk 3475 (synonym for	Encorafenib
Aflibercept	Pembrolizumab)	Entospletinib
Alpelisib	Mogamulizumab	Erlotinib
Alvocidib	Monoclonal antibodies	Everolimus
Apitolisib	Monoclonal antibody 17-1a	Falnidamol
Bortezomib	(synonym for Edrecolomab)	Fedratinib
Canertinib	MOR00208 (synonym for	Fostamatinib
Carfilzomib	MOR208)	Galunisertib
Cediranib	MOR208	Gedatolisib
Copanlisib	Necitumumab	Gefitinib
Duvelisib	Nesvacumab	Gefitinibum (synonym for
Etalocib	Nimotuzumab	Gefitinib)
Filanesib	Nivolumab	Genistein
Glasdegib	Obinutuzumab	Gilteritinib
Idelalisib	Ofatumumab	Golvatinib
Iniparib	Olaratumab	GSK-2141795 (synonym for
Ixazomib	Onartuzumab	Uprosertib)
Lonafarnib	Ontuxizumab	Ibrutinib
Marizomib	Otlertuzumab	Icotinib
Niraparib	Panitumumab	Imatinib
Olaparib	Pasotuxizumab	Imatinibum (synonym for
Omipalisib	Pembrolizumab	Imatinib)
Oprozomib	Pertuzumab	Lapatinib
Palbociclib	Pertuzumab;Trastuzumab	Lapatinibum (synonym for
Pictilisib	PF-06664178	Lapatinib)
Pilalarisib	Polatuzumab vedotin	Ldk 378 (synonym for
Semaxanib	Racotumomab	Ceritinib)
Sirolimus	Ramucirumab	Lenvatinib
Sonidegib	Rilotumumab	Lestaurtinib
Talazoparib (synonym for	Rituximab	LGH 447 (synonym for PIM
Poly ADP-ribose polymerase	Rituximab Recombinant	447)
inhibitor)	(synonym for Rituximab)	Linifanib
Taselisib	Siplizumab	Linsitinib
Temsirolimus	Tarextumab	Lorlatinib
Tipifarnib	Teprotumumab	Masitinib
Trebananib	Tigatuzumab	Mek 162 (synonym for
Varlitinib	Trastuzumab	Binimetinib)
Vatalanib	Trastuzumab DM1 (synonym	Mereletinib (synonym for

Veliparib	for Trastuzumab emtansine)	Osimertinib)
Vismodegib	Trastuzumab emtansine	Midostaurin
Abagovomab	Trastuzumabum (synonym	Midostaurina (synonym for
Ado-trastuzumab emtansine	for Trastuzumab)	Midostaurin)
(synonym for Trastuzumab	Tremelimumab	Midostaurine (synonym for
emtansine)	Ublituximab	Midostaurin)
Afutuzumab (synonym for	Ulocuplumab	MK-2206
Obinutuzumab)	Urelumab	Momelotinib
Alemtuzumab	Vanucizumab	Motesanib
Alemtuzumab recombinant	Varlilumab	Neratinib
(synonym for Alemtuzumab)	Volociximab	Nilotinib
Amatuximab	Zalutumumab	Nintedanib
Anetumab ravtansine	Abemaciclib	Osimertinib
Atezolizumab	Acalabrutinib	Oteracil
Avelumab	Adelatinib	Pacritinib
Bavituximab	Afatinib	Palbociclib
Bevacizumab	Alectinib	Pazopanib
Bevacizumabum (synonym	Alisertib	PD 0332991 (synonym for
for Bevacizumab)	AMG 337	Palbociclib)
Blinatumomab	AMN 107 (synonym for	Pelitinib
Brentuximab vedotin	Nilotinib)	PF-05212384 (synonym for
Carotuximab	AP 23573 (synonym for	Gedatolisib)
Catumaxomab	Ridaforolimus)	PIM 447
Cetuximab	Axitinib	Ponatinib
Cixutumumab	AZD 2171 (synonym for	Prexasertib
Codrituzumab	Cediranib)	Protein kinase inhibitors
Conatumumab	Bafetinib	Quizartinib
Dacetuzumab	Barasertib	RAD 001 (synonym for
Dalotuzumab	BAY 1143572	Everolimus)
Daratumumab	BGB 324	Radotinib
Demcizumab	Bibf 1120 (synonym for	Ralimetinib
Dinutuximab	Nintedanib)	Ravoxertinib
Duligotumab	Binimetinib	Rebastinib
Durvalumab	BMS 354825 (synonym for	Refametinib
Edrecolomab	Dasatinib)	Regorafenib
Elotuzumab	Bosutinib	Ribociclib
Epratuzumab	Brigatinib	Ridaforolimus
Etaracizumab	Brivanib	Rigosertib
Farletuzumab	Bryostatin (synonym for	Rociletinib
Ficlatuzumab	Bryostatin 1)	Roniciclib
Figitumumab	Bryostatin 1	Ruxolitinib
Flanvotumab	Cabozantinib	Selumetinib
Ganitumab	Capmatinib	Sorafenib
Gemtuzumab	Cci 779 (synonym for	Spebrutinib

Girentuximab	Temsirolimus)	Su 11248 (synonym for
Imgatuzumab	Cediranib	Sunitinib)
Indatuximab ravtansine	Cep 701 (synonym for	Sunitinib
Inotuzumab	Lestaurtinib)	Talmapimod
Intetumumab	Ceritinib	Tandutinib
Ipilimumab	Cgp 57148b (synonym for	Telatinib
Isatuximab	Imatinib)	Temsirolimus
Lambrolizumab (synonym	Cobimetinib	Tesevatinib
for Pembrolizumab)	Crizotinib	Tivantinib
Lintuzumab	Dabrafenib	Tivozanib
Lirilumab	Dacomitinib	Trametinib
Lorvotuzumab mertansine	Dalantercept	Triciribine
Lumiliximab	Danuserib	Uprosertib
Lumretuzumab	Dasatinib	Vandetanib
Matuzumab	Defactinib	Vemurafenib
	Dinaciclib	Volasertib
		ZD 1839 (synonym for
		Gefitinib)

Thérapies non ciblées		
Conjugated estrogens (synonym for Estrogens conjugated)	Tauromustine	Sophora tonkinensis
Conjugated oestrogens (synonym for Estrogens conjugated)	Uracil mustard (synonym for Uramustine)	Viola odorata
Des (synonym for Diethylstilbestrol)	Uramustine	Viscum album
Diaethylstilboestrolum (synonym for Diethylstilbestrol)	Etoglucid	Ziziphus jujuba
Diethylstilbestrol	Canfosfamide	Ecteinasidin-743 (synonym for Trabectedin)
Diethylstilbestrolum (synonym for Diethylstilbestrol)	CDDP (synonym for Cisplatin)	Et-743 (synonym for Trabectedin)
Dietilestilbestrol (synonym for Diethylstilbestrol)	Cisplatin	Firtecan pegol
Estradiol	Cisplatine (synonym for Cisplatin)	Lurbinectedin
Estradiolo (synonym for Estradiol)	Cisplatino (synonym for Cisplatin)	Other plant alkaloids and natural products
Estradiolum (synonym for	Cisplatinum (synonym for Cisplatin)	PM00104
	Cis-platinum (synonym for Cisplatin)	Silver;Viscum album
	Dacarbazina (synonym for Dacarbazine)	Trabectedin
	Dacarbazine	Trabectedina (synonym for Trabectedin)
	Dibromomannitol (synonym	Trabectedine (synonym for Trabectedin)
		Brucea javanica
		Plant alkaloids and other

Estradiol)	for Mitobronitol)	natural products
Estrogena coniugata	Imidazole carboxamide	ABT 751 (synonym for E
(synonym for Estrogens	(synonym for Dacarbazine)	7010)
conjugated)	Imidazole-4-carboxamide	Actinomycin C (synonym for
Estrogens	(synonym for Dacarbazine)	Cactinomycin)
Estrogens conjugated	Mafosfamide	Actinomycin d (synonym for
Estrogens conjugated;	Mitobronitol	Dactinomycin)
Fluphenazine	Pipobroman	Actinomycines
Estrogens esterified	Temozolomida (synonym for	Cactinomycin
Ethinylestradiol	Temozolomide)	Dactinomicina (synonym for
Ethinylestradiolum (synonym	Temozolomide	Dactinomycin)
for Ethinylestradiol)	Temozolomidum (synonym	Dactinomycin
Ethinylestradiol (synonym	for Temozolomide)	Dactinomycine (synonym for
for Ethinylestradiol)	Alkycycline nos	Dactinomycin)
Etinilestradiol (synonym for	Alkylating agents	Aclarubicin
Ethinylestradiol)	Glufosfamide	Adriamycin (synonym for
Etinilestradiolo (synonym for	Ametopterina (synonym for	Doxorubicin)
Ethinylestradiol)	Methotrexate)	Aldoxorubicin
Mepivacaine;Nicotinamide;	Aminopterin	Amrubicin
Polyestradiol phosphate	Folic acid analogues	Anthracyclines and related
Stilboestrol (synonym for	Lometrexol	substances
Diethylstilbestrol)	Methotrexate	Daunomycin (synonym for
Chlormadinone	Methotrexatum (synonym	Daunorubicin)
Gestonorone	for Methotrexate)	Daunorubicin
Medrossiprogesterone	Metotrexat (synonym for	Daunorubicine (synonym for
(synonym for	Methotrexate)	Daunorubicin)
Medroxyprogesterone)	Metotrexato (synonym for	Daunorubicinum (synonym
Medroxyprogesterone	Methotrexate)	for Daunorubicin)
Megestrol	Pemetrexed	Doxorubicin
Progestogens	Piritrexim	Doxorubicina (synonym for
Buserelin	Pralatrexate	Doxorubicin)
Buserelina (synonym for	Pralatrexato (synonym for	Doxorubicine (synonym for
Buserelin)	Pralatrexate)	Doxorubicin)
Busereline (synonym for	Raltitrexed	Doxorubicinum (synonym for
Buserelin)	2-cda (synonym for	Doxorubicin)
Deslorelin	Cladribine)	Epiadriamycin (synonym for
Gonadotropin releasing	2-Chlorodeoxyadenosine	Epirubicin)
hormone analogues	(synonym for Cladribine)	Epirubicin
Gonadotropin releasing	6-mercaptopurine	Epirubicina (synonym for
hormones and analogues	monohydrate (synonym for	Epirubicin)
Goserelin	Mercaptopurine)	Epirubicine (synonym for
Goserelina (synonym for	Cladribina (synonym for	Epirubicin)
Goserelin)	Cladribine)	Epirubicinum (synonym for
Gosereline (synonym for	Cladribine	Epirubicin)

Goserelin)	Clofarabina (synonym for Clofarabine)	Hydroxydaunorubicin (synonym for Doxorubicin)
Histrelin	Clofarabine	Idarubicin
Leuprolide (synonym for Leuprorelin)	Fludarabine	Idarubicina (synonym for Idarubicin)
Leuprorelin	Mercaptopurina (synonym for Mercaptopurine)	Idarubicine (synonym for Idarubicin)
Leuprorelina (synonym for Leuprorelin)	Mercaptopurine	Ladirubicin
Triptorelin	Mercaptopurine	MEN 10755 (synonym for Sabarubicin)
Triptorelina (synonym for Triptorelin)	monohydrate (synonym for Mercaptopurine)	Mitoxantrone
Triptoreline (synonym for Triptorelin)	Mercaptopurine	Mitoxantronum (synonym for Mitoxantrone)
Calusterone	ribonucleoside	Pirarubicin
Drostanolona (synonym for Drostanolone)	Mercaptopurinum (synonym for Mercaptopurine)	Pixantrona (synonym for Pixantrone)
Drostanolone	Nelarabina (synonym for Nelarabine)	Pixantrone
Other hormones	Nelarabine	Rubidomycin (synonym for Daunorubicin)
Testolactone	Purine analogues	Sabarubicin
Hormones	Thioguanine (synonym for Tioguanine)	Thp-adriamycin (synonym for Pirarubicin)
Hormones and related agents	Tioguanina (synonym for Tioguanine)	Valrubicin
Anti-estrogens	Tioguanine	Zorubicin
Arzoxifene	Acivicin	Alvespimycin
Arzoxifeno (synonym for Arzoxifene)	5-azacytidine (synonym for Azacitidine)	Anthracycline (synonym for Antramycin)
Fulvestrant	5-fluorouracil (synonym for Fluorouracil)	Antramycin
Miproxifene	Arabinosylcytosine (synonym for Cytarabine)	Ascorbic acid;Rifamycin
Nafoxidine	Ara-c (synonym for Cytarabine)	Bleomycin
Tamoxifen	Azacidina (synonym for Azacitidine)	Bleomycin A5
Tamoxifenum (synonym for Tamoxifen)	Azacidine	Clarithromycin
Toremifene	Azaribine	Clarithromycine (synonym for Clarithromycin)
Abiraterone;Prednisolone	Capecitabina (synonym for Capecitabine)	Clarithromycinum (synonym for Clarithromycin)
Anti-androgens	Capecitabine	Claritromicina (synonym for Clarithromycin)
Bicalutamida (synonym for Bicalutamide)	Capecitabinum (synonym for Capecitabine)	Cleomycin
Bicalutamide	Carmofur	Ixabepilona (synonym for Ixabepilone)
Enzalutamide	Citarabina (synonym for Cytarabine)	Ixabepilone
Flutamida (synonym for Flutamide)		Mannitol;Mitomycin
Flutamide		Mithramycin (synonym for
Flutamidum (synonym for Flutamide)		
Galeterone		

Nilutamida (synonym for Nilutamide)	Cytarabine	Plicamycin)
Nilutamide	Cytarabinum (synonym for Cytarabine)	Mitomicina (synonym for Mitomycin)
3,3'-Diindolylmethane	Cytosine arabinoside (synonym for Cytarabine)	Mitomycin
Aminoglutethimide	Decitabina (synonym for Decitabine)	Mitomycin c (synonym for Mitomycin)
Anastrozol (synonym for Anastrozole)	Decitabine	Mitomycine (synonym for Mitomycin)
Anastrozole	Doxifluridine	Nemorubicin
Anastrozolum (synonym for Anastrozole)	Elacytarabine	Olivomycin
Aromatase inhibitors	Eniluracil	Other cytotoxic antibiotics
Exemestane	Enocitabine	Peplomycin
Exemestano (synonym for Exemestane)	Floxuridine	Plicamycin
Fadrozole	Fluorouracil	Porfiromycin
Formestane	Fluorouracil;Folinic acid	Rufocromomycin
Letrozol (synonym for Letrozole)	Fluorouracil;Ginseng nos	Streptonigrin (synonym for Rufocromomycin)
Letrozole	Fluorouracil;Heparin	Zinostatin
Letrozolum (synonym for Letrozole)	Fluorouracil;Levamisole	Cytotoxic antibiotics and related substances
Vorozole	Fluorouracil;Salicylic acid	E 7010
Abarelix	Fluorouracilo (synonym for Fluorouracil)	Indisulam
Abiraterona (synonym for Abiraterone)	Fluorouracilum (synonym for Fluorouracil)	Carboplatin
Abiraterone	Ftorafur (synonym for Tegafur)	Carboplatine (synonym for Carboplatin)
Asoprisnil	Gemcitabine	Carboplatino (synonym for Carboplatin)
Degarelix	Gemcitabinum (synonym for Gemcitabine)	Carboplatinum (synonym for Carboplatin)
Other hormone antagonists and related agents	Gimeracil;Oteracil;Tegafur	CDDP (synonym for Cisplatin)
Colostrum	Guadecitabine	Cisplatin
Hormone antagonists and related agents	Mopidamol	Cisplatin;Mannitol
Bicalutamide;Goserelin	Pyrimidine analogues	Cisplatine (synonym for Cisplatin)
Endocrine therapy	Sapacitabine	Cisplatino (synonym for Cisplatin)
Bendamustina (synonym for Bendamustine)	Tegafur	Cisplatinum (synonym for Cisplatin)
Bendamustine	Tegafur;Uracil	Cis-platinum (synonym for Cisplatin)
Bis-chloroethylamino methylbenzoic acid	Tegafur;Uramustine	Eptaplatin
Chloormethine (synonym for Chlormethine)	Thiouracil	Iproplatin
Chlorambucil	Thymine	Jm-216 (synonym for
Chlormethine	Tipiracil;Trifluridine	
	Antimetabolites	
	Broxuridine	
	Gimeracil	
	Plevitrexed	
	Uracil	

Ciclofosfamida (synonym for Cyclophosphamide)	Zd 9331 (synonym for Plevitrexed)	Satraplatin
Clorambucile (synonym for Chlorambucil)	Chlorhexamide (synonym for Vinblastine)	Karboplatin (synonym for Carboplatin)
Clorambucilo (synonym for Chlorambucil)	Vinblastine	Lobaplatin
Clormetina (synonym for Chlormethine)	Vinblastinum (synonym for Vinblastine)	Mannitol;Oxaliplatin
Cyclophosphamide	Vinca alkaloids and analogues	Miriplatin
Cyclophosphamide anhydrous (synonym for Cyclophosphamide)	Vincristine	Nedaplatin
Cyclophosphamidum (synonym for Cyclophosphamide)	Vincristinum (synonym for Vincristine)	Oxaliplatin
Evofosfamide	Vindesine (synonym for Vindesine)	Oxaliplatine (synonym for Oxaliplatin)
Ifosfamida (synonym for Ifosfamide)	Vinflunina (synonym for Vinflunine)	Oxaliplatino (synonym for Oxaliplatin)
Ifosfamide	Vinflunine	Oxaliplatinum (synonym for Oxaliplatin)
Ifosfamide;Mesna	Vinorelbine	Platinum compounds
Ifosfamidum (synonym for Ifosfamide)	Vinorelbinum (synonym for Vinorelbine)	Satraplatin
Isophosphamide (synonym for Ifosfamide)	Vintafolide	Satraplatino (synonym for Satraplatin)
Mechlorethamine (synonym for Chlormethine)	Etoposide	Procarbazina (synonym for Procarbazine)
Melfalan (synonym for Melphalan)	Etoposido (synonym for Etoposide)	Procarbazine
Melphalan	Etoposidum (synonym for Etoposide)	interferon alfa-2a
Melphalanum (synonym for Melphalan)	Mitopodozide	interferon alfa-2b
Merphalan	Podophyllotoxin derivatives	aldesleukin
Mustard gas	Teniposide	BCG vaccine
Mustine (synonym for Chlormethine)	Teniposido (synonym for Teniposide)	asparaginase
Nitrogen mustard analogues	Colchicine derivatives	pegaspargase
Palifosfamide	Demecolcine	topotecan
Peptichemio	Cabazitaxel	irinotecan
Prednimustina (synonym for Prednimustine)	Dj 927 (synonym for Tesetaxel)	thalidomide
Prednimustine	Docetaxel	lenalidomide
Trichlormethine	Docetaxelum (synonym for Docetaxel)	pirfenidone
Trofosfamide	Larotaxel	pomalidomide
Busulfan	Ortataxel	methotrexate
	Paclitaxel	venetoclax
	Paclitaxelum (synonym for	polyplatillen
		procarbazine
		porfimer sodium
		methyl aminolevulinate
		aminolevulinic acid
		temoporfin
		efaproxiral
		amsacrine
		asparaginase

Busulfano (synonym for Busulfan)	Paclitaxel)	altretamine
Busulphan (synonym for Busulfan)	PNU 100940 (synonym for Larotaxel)	hydroxycarbamide
Treosulfan	RPR 109881A (synonym for Larotaxel)	lonidamine
Treosulfano (synonym for Treosulfan)	Taxanes	pentostatin
Carboquone	Taxol (synonym for Paclitaxel)	miltefosine
Thiotepa	Taxotere (synonym for Docetaxel)	masoprocol
Tiotepa (synonym for Thiotepa)	Tesetaxel	estramustine
Tretamine	Akebia trifoliata	tretinoin
Triaziquone	Amorphophallus konjac	mitoguazone
Carmustina (synonym for Carmustine)	Arisaema consanguineum	topotecan
Carmustine	Bermuda grass (synonym for Cynodon dactylon)	tiazofurine
Estreptozocina (synonym for Streptozocin)	Cullen corylifolium	irinotecan
Fotemustina (synonym for Fotemustine)	Cynodon dactylon	alitretinoin
Fotemustine	Dionaea muscipula	mitotane
Laromustine	Euphorbia lathyris	pegaspargase
Lomustina (synonym for Lomustine)	Fraxinus excelsior;Viscum album	bexarotene
Lomustine	Fritillaria cirrhosa	arsenic trioxide
Methyl ccnu (synonym for Semustine)	Gynostemma pentaphyllum	denileukin diftitox
Nimustina (synonym for Nimustine)	Isatis tinctoria	oblimersen
Nimustine	Kelp (synonym for Macrocystis pyrifera)	sitimagene ceradenovec
Nitrosoureas	Leonurus japonicus	vorinostat
Ranimustine	Lepidium meyenii	romidepsin
Semustine	Ligustrum lucidum	omacetaxine mepesuccinate
Streptozocin	Lithospermum erythrorhizon	eribulin
Streptozocine (synonym for Streptozocin)	Lycium chinense	panobinostat
Streptozotocin (synonym for Streptozocin)	Maca (synonym for Lepidium meyenii)	trosulfan
	Macrocystis pyrifera	mannosulfan
	Menispermum dauricum	trifluridine, combinations (LONSURF)
	Psoralea corylifolia (synonym for Cullen corylifolium)	vosaroxin
	Rabdosia rubescens	talimogene laherparepvec
	Rubia cordifolia	belinostat
	Secale cereale	fosfestrol

Annexe 3 : Médicaments anticancéreux ayant une activité anti-EGFR présents dans VigiBase®

Médicament ayant une activité anti-EGFR
Cetuximab
Imgatuzumab
Matuzumab
Necitumumab
Nimotuzumab
Panitumumab
Zalutumumab
Afatinib
Brigatinib
Dacomitinib
Dovitinib
EGF816
Erlotinib
Falnidamol
Gefitinib
Gefitinibum (synonym for Gefitinib)
Genistein
Icotinib
Lapatinib
Lapatinibum (synonym for Lapatinib)
Mereletinib (synonym for Osimertinib)
Neratinib
Osimertinib
Pelitinib
Rociletinib
Tesevatinib
Vandetanib
ZD 1839 (synonym for Gefitinib)
Canertinib

Annexe 4 : SOC « Skin and subcutaneous tissue disorders »

SOC « Skin and subcutaneous tissue disorders »	
HLGT Angioedema and urticaria	HLT Angioedemas
	HLT Urticarias
HLGT Cornification and dystrophic skin disorders	HLT Hyperkeratoses
	HLT Ichthyoses
	HLT Skin dystrophies
	HLT Skin hyperplasias and hypertrophies
	HLT Skin hypoplasias and atrophies
	HLT Skin preneoplastic conditions NEC
HLGT Cutaneous neoplasms benign	HLT Skin cysts and polyps
	HLT Skin neoplasms benign
HLGT Epidermal and dermal conditions	HLT Bullous conditions
	HLT Connective tissue disorders
	HLT Dermal and epidermal conditions NEC
	HLT Dermatitis and eczema
	HLT Dermatitis ascribed to specific agent
	HLT Erythemas
	HLT Exfoliative conditions
	HLT Granulomatous and deep cutaneous inflammatory conditions
	HLT Papulosquamous conditions
	HLT Photosensitivity and photodermatosis conditions
	HLT Pruritus NEC
	HLT Psoriatic conditions
	HLT Pustular conditions
	HLT Rashes, eruptions and exanthems NEC
	HLT Scaly conditions
	HLT Skin injuries and mechanical dermatoses
HLGT Pigmentation disorders	HLT Hyperpigmentation disorders
	HLT Hypopigmentation disorders
	HLT Pigmentation changes NEC
HLGT Skin and subcutaneous tissue disorders NEC	HLT Lipodystrophies
	HLT Panniculitides
	HLT Skin and subcutaneous conditions NEC
	HLT Skin and subcutaneous malformations and anomalies NEC
	HLT Skin and subcutaneous tissue ulcerations
HLGT Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	HLT Skin and subcutaneous arthropod and parasitic infestations
	HLT Skin and subcutaneous tissue bacterial

	infections
	HLT Skin and subcutaneous tissue fungal infections
	HLT Skin and subcutaneous tissue infections NEC
	HLT Skin and subcutaneous tissue viral infections
HLGT Skin appendage conditions	HLT Acnes
	HLT Alopecias
	HLT Apocrine and eccrine gland disorders
	HLT Hypertrichoses
	HLT Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)
	HLT Pilar disorders NEC
	HLT Rosaceas
	HLT Sebaceous gland disorders
HLGT Skin neoplasms malignant and unspecified	HLT Skin melanomas (excl ocular)
	HLT Skin neoplasms malignant and unspecified (excl melanoma)
HLGT Skin vascular abnormalities	HLT Purpura and related conditions
	HLT Skin haemorrhages
	HLT Skin ischaemic conditions
	HLT Skin vascular conditions NEC
	HLT Skin vasculitides
	HLT Skin vasomotor conditions
	HLT Telangiectasia and related conditions

Annexe 5 : Nombre total de cas d'effets indésirables, par catégories étudiées, présents dans VigiBase® entre 1995-2016

	Réactions	Médicaments	Total nombre de cas 1995-2016
N (nombre de cas de pharmacovigilance)	Tous types d'effets indésirables	Tous médicaments	12 865 492
		L01	1 016 847
		L01 thérapies ciblées	451 707
		L01 thérapies non ciblées	596 492
		L02	178 105
		L02 thérapies ciblées	0
		L02 thérapies non ciblées	180 919
		L03	329 294
		L03 thérapies ciblées	0
		L03 thérapies non ciblées	37 739
		L04	1 420 375
		L04 thérapies ciblées	36 655
		L04 thérapies non ciblées	218 797
		Thérapies non ciblées	961 841
		Thérapies ciblées	451 707
		Thérapies ciblées + Thérapies non ciblées	1 333 493
		Imatinib	33 843
		Ipilimumab+Pembrolizumab+Nivolumab	15 553
		Ipilimumab	7 692
		Pembrolizumab	2886
		Nivolumab	6115
		anti-EGFR	76 976
	Effets indésirables dermatologiques	Tous médicaments	2 395 017
		L01	170 648
		L01 thérapies ciblées	69 782
		L01 thérapies non ciblées	91 953
		L02	22 318
		L02 thérapies ciblées	0
		L02 thérapies non ciblées	22 322
		L03	42 243
		L03 thérapies ciblées	0
		L03 thérapies non ciblées	4 023
		L04	186 395
		L04 thérapies ciblées	4 306
		L04 thérapies non ciblées	21 462
		Thérapies non ciblées	131 750
		Thérapies ciblées	69 782
		Thérapies ciblées + Thérapies non ciblées	192 980

		Imatinib	4241
		Ipilimumab+Pembrolizumab+Nivolumab	1647
		Ipilimumab	961
		Pembrolizumab	295
		Nivolumab	449
		anti-EGFR	20 329

Annexe 6 : Nombre de cas d'effets indésirables, par année et par catégories étudiées, présents dans VigiBase® entre 1995-2016

	Réactions	Médicaments	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Nombre de cas de pharmacovigilance	Tous types d'effets indésirables	Tous médicaments	133619	122644	122713	95304	121894	379613	319077	149160
		L01	5 551	4 759	5 917	3 280	5 449	24 885	12 245	11 611
		L01 thérapies ciblées	2	0	0	0	43	759	443	962
		L01 thérapies non ciblées	5402	4596	5673	3105	5203	14400	6555	8198
		L02	4 388	3 973	2 937	1 417	2 725	7 690	2 268	2 607
		L02 thérapies ciblées	0	0	0	0	0	0	0	0
		L02 thérapies non ciblées	4410	3982	2948	1427	2740	7757	2283	2623
		L03	2 847	1 303	1 030	1 147	2 127	8 042	3 401	3 249
		L03 thérapies ciblées	0	0	0	0	0	0	0	0
		L03 thérapies non ciblées	710	594	420	636	911	2 499	1 586	1 058
		L04	930	1 599	1 627	1 124	1 353	16 847	11 393	7 516
		L04 thérapies ciblées	2	0	0	0	0	49	163	399
		L04 thérapies non ciblées	394	524	521	375	381	2583	1757	1848
		Thérapies non ciblées	10495	9166	9002	5143	8810	25739	11299	13011
		Thérapies ciblées	2	0	0	0	43	759	443	962
		TC+TNC	10497	9166	9002	5143	8852	26 368	11669	13879
		Imatinib	0	0	0	0	0	0	0	209
		Ipilimumab+Pembrolizumab+Nivolumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ipilimumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pembrolizumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Nivolumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		anti-EGFR	0	0	0	0	0	0	0	5
	Effets indésirables dermatologiques	Tous médicaments	32068	29504	28408	24599	26193	61242	77018	30906
		L01	1 068	815	1 109	683	938	5 000	2 547	1 745
		L01 thérapies ciblées	0	0	0	0	7	104	49	80
		L01 thérapies non ciblées	975	737	951	601	834	1 784	988	945
		L02	1 115	955	771	316	543	1 225	484	367
		L02 thérapies ciblées	0	0	0	0	0	0	0	0
		L02 thérapies non ciblées	1 115	957	777	319	543	1 225	484	367
		L03	438	251	205	216	379	1 143	371	307
		L03 thérapies ciblées	0	0	0	0	0	0	0	0
		L03 thérapies non ciblées	130	103	74	108	155	340	179	119
		L04	125	229	244	190	163	2 848	1 813	995
		L04 thérapies ciblées	0	0	0	0	0	1	8	22
		L04 thérapies non ciblées	43	70	79	72	43	391	225	143
		Thérapies non ciblées	2220	1801	1798	1025	1534	3535	1778	1513
		Thérapies ciblées	0	0	0	0	7	104	49	80
		TC+TNC	2220	1801	1798	1025	1541	3620	1819	1584
		Imatinib	0	0	0	0	0	0	0	26
		Ipilimumab+Pembrolizumab+Nivolumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ipilimumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pembrolizumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		Nivolumab	0	0	0	0	0	0	0	0
		anti-EGFR	0	0	0	0	0	0	0	2

2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
183975	222476	349743	295070	33461	630644	525197	847519	1110646	861211	667893	1772010	2065493	1856130
12912	11520	20811	21178	2635	54433	35936	47238	69864	65142	80047	160158	183855	177421
1753	1813	5376	6529	920	22001	16617	23493	29554	33492	42837	70585	92774	101754
10045	9107	13926	14343	1829	31653	22800	29921	42355	36770	44075	97152	99535	89849
2225	2118	8514	4870	1148	12663	9898	9673	18658	9244	7261	17520	25928	20380
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2247	2152	8563	4937	1155	12782	10017	9885	18842	9406	7375	17821	26460	21107
5846	4882	10065	11180	885	20256	14738	19154	28848	20967	21908	55605	55494	36320
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
978	691	1422	3398	90	2870	1268	2772	5194	1306	1576	4521	2036	1203
10263	9524	23863	18172	1198	57380	60999	60806	129438	133888	77601	249313	258121	287420
633	376	708	753	84	1442	1357	1600	2668	2689	2679	5893	6856	8304
2442	2545	4297	3316	253	8353	7037	7970	19127	15415	8505	32744	51811	46599
14534	13454	26147	23986	3125	52409	38270	47086	80339	58942	56448	141893	168578	143965
1753	1813	5376	6529	920	22001	16617	23493	29554	33492	42837	70585	92774	101754
16054	14927	30450	28763	28763	68604	50687	64904	103045	85876	91780	200481	247689	231785
549	447	820	872	68	1444	1252	4525	2563	3137	1822	4588	5014	6533
0	0	0	0	0	9	39	45	214	1019	799	1619	4292	7517
0	0	0	0	0	9	38	45	214	1018	793	1565	2392	1618
0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	43	1060	1577
0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	52	1201	4856
41	268	1422	1772	457	6476	3563	4667	7174	6845	11449	12387	12088	8362
32382	48514	60922	57785	6104	95759	108567	187811	219268	156523	126376	310281	324617	350170
1961	1723	3711	3858	546	8212	5881	7801	12373	11383	12315	28521	29883	28575
212	245	927	1052	250	3730	2312	3337	4773	5047	5503	12397	14347	15410
1208	1171	2053	2448	279	4359	3304	4445	6716	6205	6764	16380	15691	13115
323	316	439	456	40	1960	863	1092	1794	1257	781	2041	2889	2280
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
323	316	439	456	40	1960	863	1092	1794	1257	781	2041	2889	2280
669	513	1238	1399	98	1956	1505	1900	2901	2044	3522	8754	7984	4450
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	79	260	553	6	205	201	218	424	97	139	220	177	110
1165	1358	3696	2789	176	7983	8293	7971	15345	17754	8801	34118	35483	34856
39	52	71	121	9	151	92	136	206	272	241	730	861	1294
140	234	366	294	20	883	643	725	1189	1550	670	3613	5192	4877
1701	1654	2894	3547	330	7035	4704	6123	9540	8593	7997	21070	22588	18770
212	245	927	1052	250	3730	2312	3337	4773	5047	5503	12397	14347	15410
1893	1863	3728	4440	567	10297	6670	9021	13662	13031	12782	31670	35291	32657
110	83	170	149	12	199	158	623	319	352	223	589	523	705
0	0	0	0	0	1	6	2	15	133	118	207	512	653
0	0	0	0	0	1	6	2	15	133	117	202	314	171
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	133	160
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	82	362
4	25	423	474	195	1721	887	1147	2079	1816	2150	3882	3141	2383

Annexe 7 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables des thérapies non ciblées et thérapies ciblées

Figure 19 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables globaux et dermatologiques des thérapies non ciblées par année et analyse de la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies non ciblées dans VigiBase®

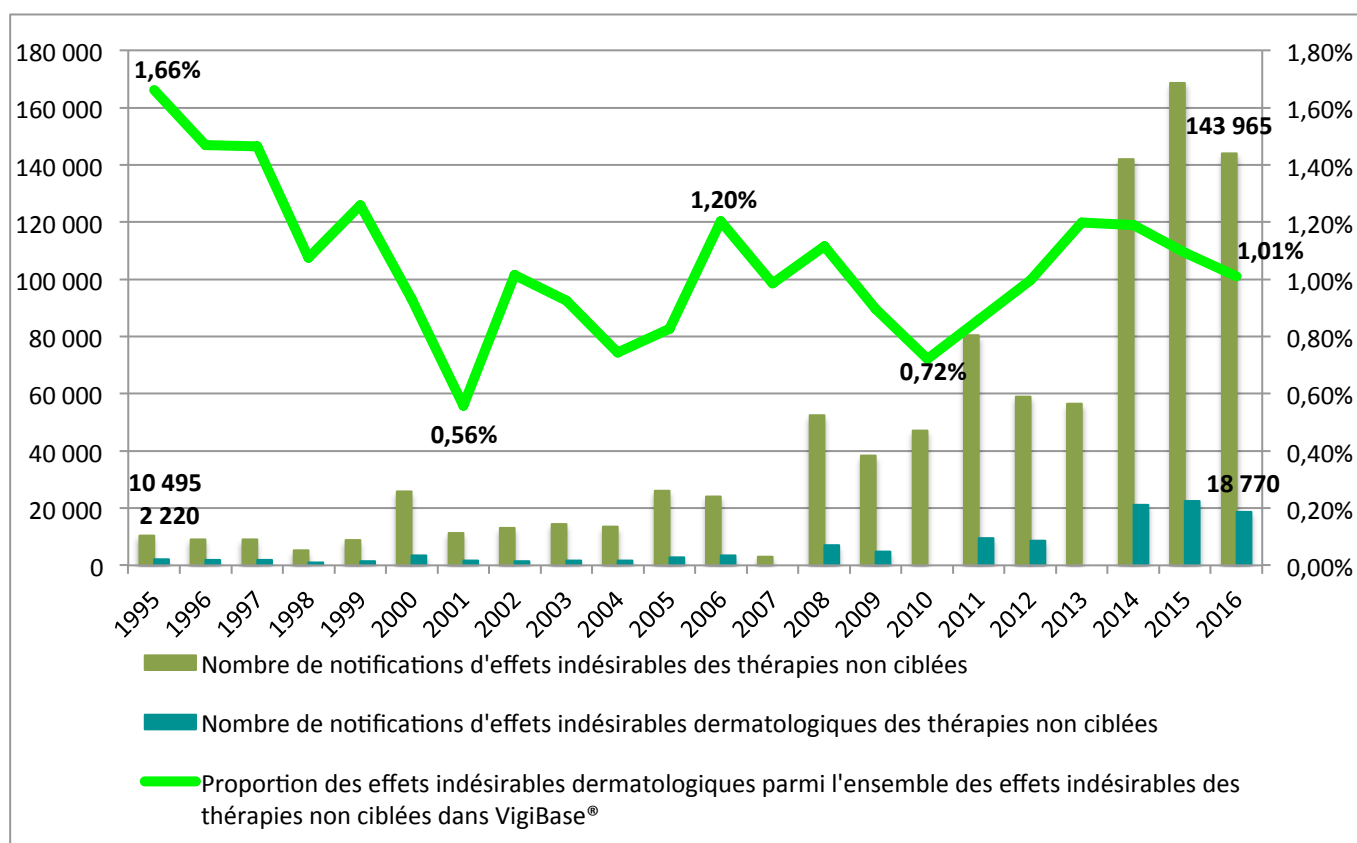
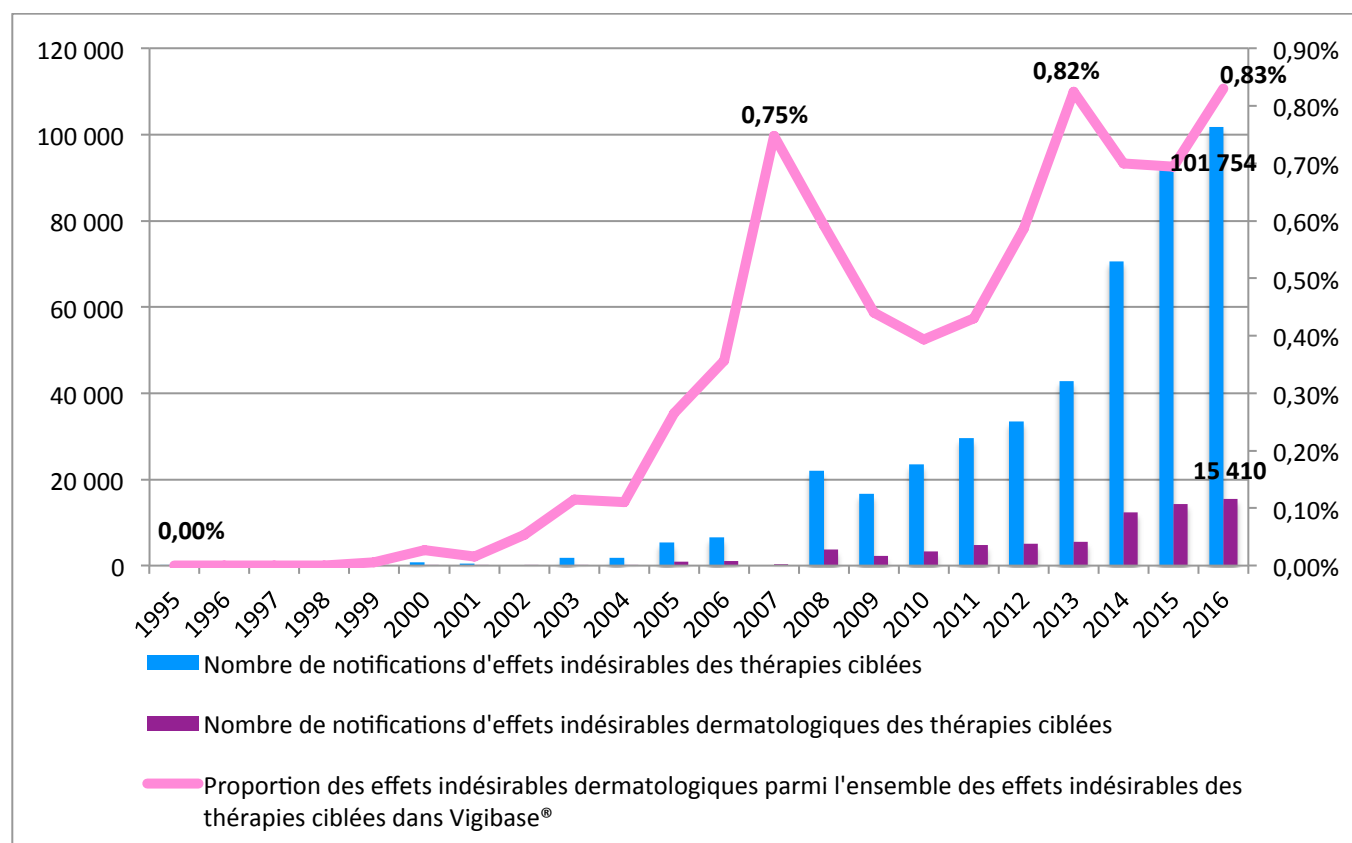


Figure 20 : Évolution du nombre de notifications d'effets indésirables globaux et dermatologiques des thérapies ciblées par année et analyse de la proportion des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées dans VigiBase®



Annexe 8 : Preferred term dermatologique déclarés les thérapies ciblées et non ciblées

THÉRAPIES NON CIBLÉES			THÉRAPIES CIBLÉES		
Preferred term (dermatologique)	Fréquence	%	Preferred term (dermatologique)	Fréquence	%
PT: Rash	26 690	16,96%	PT: Rash	2 736	23,14%
PT: Pruritus	21 572	13,70%	PT: Alopecia	1 201	10,16%
PT: Alopecia	16 721	10,62%	PT: Pruritus	1 178	9,96%
PT: Erythema	13 212	8,39%	PT: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	897	7,59%
PT: Urticaria	10 179	6,47%	PT: Erythema	484	4,09%
PT: Hyperhidrosis	7 402	4,70%	PT: Skin exfoliation	439	3,71%
PT: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	6 737	4,28%	PT: Dry skin	438	3,70%
PT: Rash erythematous	4 073	2,59%	PT: Blister	379	3,21%
PT: Rash maculo-papular	2 979	1,89%	PT: Urticaria	329	2,78%
PT: Skin exfoliation	2 591	1,65%	PT: Acne	248	2,10%
PT: Rash pruritic	2 489	1,58%	PT: Hyperhidrosis	210	1,78%
PT: Dermatitis	2 263	1,44%	PT: Skin disorder	176	1,49%
PT: Skin discolouration	2 260	1,44%	PT: Rash pruritic	175	1,48%
PT: Dry skin	2 217	1,41%	PT: Skin discolouration	175	1,48%
PT: Angioedema	1 894	1,20%	PT: Rash generalised	153	1,29%
PT: Night sweats	1 878	1,19%	PT: Hyperkeratosis	149	1,26%
PT: Blister	1 738	1,10%	PT: Dermatitis acneiform	147	1,24%
PT: Rash generalised	1 696	1,08%	PT: Rash erythematous	147	1,24%
PT: Nail disorder	1 647	1,05%	PT: Swelling face	134	1,13%
PT: Skin disorder	1 543	0,98%	PT: Night sweats	126	1,07%
PT: Swelling face	1 479	0,94%	PT: Skin ulcer	120	1,02%
PT: Skin reaction	1 285	0,82%	PT: Photosensitivity reaction	109	0,92%
PT: Skin hyperpigmentation	1 283	0,82%	PT: Rash maculo-papular	109	0,92%
PT: Nail discolouration	1 280	0,81%	PT: Skin fissures	102	0,86%
PT: Skin ulcer	1 244	0,79%	PT: Skin reaction	100	0,85%
PT: Photosensitivity reaction	1 186	0,75%	PT: Rash papular	99	0,84%
PT: Stevens-Johnson syndrome	1 149	0,73%	PT: Skin lesion	95	0,80%
PT: Pruritus generalised	1 108	0,70%	PT: Skin toxicity	95	0,80%
PT: Dermatitis bullous	1 068	0,68%	PT: Rash macular	94	0,80%
PT: Acne	941	0,60%	PT: Dermatitis	77	0,65%
PT: Dermatitis exfoliative	920	0,58%	PT: Hair colour changes	76	0,64%
PT: Rash macular	886	0,56%	PT: Pain of skin	60	0,51%
PT: Drug eruption	861	0,55%	PT: Nail disorder	58	0,49%
PT: Purpura	837	0,53%	PT: Drug eruption	56	0,47%

PT: Psoriasis	800	0,51%	PT: Onychoclasia	53	0,45%
PT: Erythema multiforme	793	0,50%	PT: Skin mass	52	0,44%
PT: Eczema	767	0,49%	PT: Petechiae	46	0,39%
PT: Rash papular	756	0,48%	PT: Psoriasis	46	0,39%
PT: Toxic epidermal necrolysis	721	0,46%	PT: Stevens-Johnson syndrome	44	0,37%
PT: Skin lesion	704	0,45%	PT: Pruritus generalised	42	0,36%
PT: Hypotrichosis	669	0,43%	PT: Yellow skin	42	0,36%
PT: Petechiae	659	0,42%	PT: Palmoplantar keratoderma	40	0,34%
PT: Toxic skin eruption	653	0,41%	PT: Scab	39	0,33%
PT: Generalised erythema	589	0,37%	PT: Angioedema	38	0,32%
PT: Cold sweat	563	0,36%	PT: Henoch-Schonlein purpura	35	0,30%
PT: Skin toxicity	540	0,34%	PT: Pigmentation disorder	35	0,30%
PT: Dermatitis allergic	495	0,31%	PT: Skin burning sensation	35	0,30%
PT: Skin burning sensation	479	0,30%	PT: Skin haemorrhage	35	0,30%
PT: Skin fissures	460	0,29%	PT: Skin irritation	35	0,30%
PT: Skin necrosis	453	0,29%	PT: Eczema	34	0,29%
TOTAL	157 409	100,00%	TOTAL	11 822	100,00%

RÉSUMÉ en anglais :

Dermatological adverse effects of anticancer drugs : Analyze of international data of pharmacovigilance (VigiBase®)

Cancers are the second leading cause of death in the world. They include different pathologies with sensitive medical treatments. Cancer treatments are cumbersome and can cause various adverse effects. These represent an additional charge for patients and can sometimes be the reason why they stop their treatment. Among them, dermatological adverse effects are common. The launch of new "targeted" therapies has revealed dermatological adverse effects which were not previously known. The study of the global pharmacovigilance data via VigiBase® from 1995 to 2016 made possible to identify and analyse 192,980 cases of those effects due to anticancer drugs. We have been able to establish that adverse effects represent an increasingly proportion of returns. This increase seems to be due to the arrival of targeted therapies on the market.

Auteur : PERRIN BAULAND Marie-Loup

Titre : Effets indésirables dermatologiques des médicaments anticancéreux : analyse des données mondiales de pharmacovigilance (VigiBase®)

Directeur de thèse : DESPAS Fabien

Date et lieu de la soutenance : 16 juin 2017 - 37, Allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

RÉSUMÉ en français

Les cancers, deuxième cause de décès mondiale, regroupent différentes pathologies avec des traitements médicamenteux délicats. Ces derniers sont lourds à supporter et peuvent être source d'effets indésirables qui représentent un fardeau supplémentaire pour les patients pouvant parfois être à l'origine de l'arrêt des traitements. Parmi eux, les effets indésirables dermatologiques sont fréquents. La mise sur le marché de nouvelles thérapies dites « ciblées » a révélé des effets indésirables dermatologiques qui n'étaient jusqu'alors pas connus. L'étude des données mondiales de pharmacovigilance via VigiBase® sur la période allant de 1995 à 2016 a permis d'identifier et d'analyser 192 980 cas d'effets indésirables dermatologiques dus aux médicaments anticancéreux. Nous avons pu établir que ces effets représentent une proportion de plus en plus importante des déclarations. Cette augmentation semble être associée à l'arrivée des thérapies ciblées sur le marché.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page

MOTS-CLÉS : Effets indésirables dermatologiques – Médicaments anticancéreux – Thérapies ciblées – Thérapies non ciblées - Pharmacovigilance – VigiBase®

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, Chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE CEDEX 9