

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2017**

**THESE 2017 / TOU3 / 2052**

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

MAS ELODIE

**PRISE EN CHARGE DERMATOLOGIQUE A L'OFFICINE DES PATIENTS SOUS THERAPIE CIBLEE  
ANTICANCEREUSE**

Le 04 Septembre 2017

Directeur de thèse : FERNANDEZ VIDAL Anne

**JURY**

Président : BOUTET Elisa  
1er assesseur : FERNANDEZ VIDAL Anne  
2ème assesseur : RIBERE Denise  
3ème assesseur : DARUL Amandine

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 17 février 2017**

**Professeurs Émérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
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
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BARRE A	Biologie
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. PARINI A	Physiologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat
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. VALENTIN A	Parasitologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
		M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		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 DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE 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 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

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de  
l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art  
et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur  
enseignement.*

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le  
malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à  
utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et  
favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y  
manque.*

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury :

À Madame BOUTET Elisa,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici toute ma gratitude.

À Madame FERNANDEZ VIDAL Anne,

Je vous adresse toute ma reconnaissance et mon respect pour avoir accepté d'être directrice de cette thèse et pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et les nombreux conseils que vous m'avez apportés qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

À Madame RIBERE Denise,

Je vous suis entièrement reconnaissante pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie en tant que stagiaire au sein de votre officine tout au long de mes études. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, le partage de vos connaissances, vos encouragements et votre bienveillance.

À Madame DARUL Amandine,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ton amitié, ton soutien et tes encouragements tout au long de ces années qui m'ont apporté tant au niveau professionnel que personnel. Ta présence aujourd'hui est tout particulièrement importante.

## Aux équipes officinales qui m'ont accompagnée tout au long de ma formation :

Je remercie l'équipe de la pharmacie RIBERE à Tournefeuille qui m'a accueillie en tant que stagiaire tout au long de mes études. Un grand merci également à toute l'équipe de la pharmacie MAS à Lamothe-Capdeville qui m'a accueillie avec générosité

en tant qu'employée et qui m'apporte énormément au quotidien. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos compétences et votre confiance.

### **À ma famille :**

À mes parents,

Une pensée toute particulière pour toi Maman en ce jour. Je suis fière d'exercer le même métier que toi et d'ainsi continuer à partager ta vie d'une certaine manière. C'est en très grande partie grâce à toi que j'en suis arrivée là aujourd'hui. J'espère que tu es fière de moi.

Un très grand merci à toi Papa pour ton soutien et tes encouragements au cours de toutes ces années. C'est en majeure partie grâce à toi que j'arrive à la fin de ce cursus. Merci de m'avoir accompagnée et épaulée en toutes circonstances. Tu es un père formidable.

À ma sœur, Audrey,

Merci d'être toujours présente quand il le faut, de me comprendre et de me soutenir quoi qu'il arrive. Je suis fière de notre très belle complicité, fière de tous les bons moments partagés ensemble, fière de t'avoir comme sœur.

À mes grands-parents, Nicole et Gérard, merci pour votre présence, votre soutien inconditionnel et tous les bons moments partagés depuis toutes ces années. À ma mamie Jeanne, merci pour ton soutien et tous les bons petits plats du midi. Une pensée à mon papi Jean disparu.

À mes oncles et tantes, un merci tout particulier à ma Tatie Isabelle qui m'a accompagnée dans mes premiers pas en tant que pharmacienne. Merci à mes cousins et cousines pour tous les bons moments partagés.

### **À mes amis :**

Je remercie mes « vieilles » amies du collège, Elodie, Myriam, Amandine, Clothilde et Claire. Je suis fière de notre amitié qui traverse les années et qui comme le bon vin se bonifie avec l'âge. Vous êtes des amies en or.

Un grand merci aussi à tous mes amis de la Faculté. À Mélanie, ma binôme, qui m'a supportée durant toutes ces années et avec qui j'ai partagé une belle expérience pharmaceutique au Cambodge. À Mathilde, pour tous les bons moments partagés et

la belle amitié que nous avons construite. À Fatima, pour avoir partagé mes nuits blanches de révision. Et à tous les autres amis de promotion, Anaïs, Aurore, Charlotte Christine, Justine, Lucie, Mélanie, Pierre pour tous ces beaux moments.

Merci à toi Hélène de faire partie de ma vie, de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de la rédaction de cette thèse.

# TABLE DES MATIERES

<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>1</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>Partie I : Place des thérapies ciblées dans les traitements anticancéreux et mécanismes d'action.....</b>	<b>16</b>
<b>I- Données épidémiologiques du cancer en France et historique des traitements anticancéreux.....</b>	<b>16</b>
1- Epidémiologie des cancers en France.....	16
a- Evolution de l'incidence des cancers en France depuis 1980.....	16
b- Evolution de la mortalité des cancers en France depuis 1980.....	18
c- Survie attendue des patients atteints de cancer.....	19
2- Historique des traitements conventionnels du cancer.....	20
a- La chirurgie.....	20
b- La radiothérapie.....	21
c- La chimiothérapie.....	22
d- L'hormonothérapie.....	24
e- L'immunothérapie.....	25
f- La thérapie ciblée.....	25
<b>II- Les thérapies ciblées.....</b>	<b>26</b>
1- Place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer.....	26
2- Mécanisme d'action des thérapies ciblées.....	29
a- Notion de cible thérapeutique.....	29
b- L'oncogenèse.....	30
3- Classification des thérapies ciblées.....	32
a- Les anticorps monoclonaux.....	33
a.1- Historique et nomenclature.....	33
a.2- Relation structure-activité.....	34
a.3- Mécanisme d'action.....	35
b- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).....	36
b.1- Définition.....	36
b.2- Mode d'action des ITK.....	37
4- Quelques exemples de cibles.....	39
a- EGFR.....	39
b- Cibles à activité angiogénique : VEGF, VEGFR, PDGFR.....	40
c- m-TOR.....	43
d- Autres molécules de thérapie ciblée.....	44
<b>PARTIE II : Principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses et leur prise en charge à l'officine.....</b>	<b>45</b>
<b>I- La toxicité cutanée des thérapies ciblées.....</b>	<b>45</b>

1-	La peau et ses annexes .....	45
a-	Introduction .....	45
b-	L'épiderme .....	46
c-	La jonction dermo-épidermique .....	47
d-	Le derme .....	47
e-	L'hypoderme .....	47
f-	Les annexes de la peau .....	48
2-	Mécanisme d'induction de toxicité cutanée par les thérapies ciblées .....	48
a-	Les récepteurs des thérapies ciblées au niveau cutané .....	48
b-	Mécanisme de toxicité des anti-EGFR .....	49
3-	Place du pharmacien dans la prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées .....	51
<b>II-</b>	<b>Les principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées .....</b>	<b>53</b>
1-	Introduction .....	53
2-	Alopécie et modification des cheveux .....	54
a-	Molécules inductrices .....	54
b-	Présentation clinique .....	54
c-	Physiopathologie .....	56
d-	Conseils et prise en charge .....	56
3-	Fissures cutanées .....	57
a-	Molécules inductrices .....	57
b-	Présentation clinique .....	58
c-	Physiopathologie .....	58
d-	Conseils et prise en charge .....	58
4-	La folliculite acnéiforme .....	59
a-	Molécules inductrices .....	60
b-	Présentation clinique .....	60
c-	Grades évolutifs .....	61
d-	Physiopathologie .....	62
e-	Conseils et prise en charge .....	62
5-	Mucites et toxicités endobuccales .....	64
a-	Molécules inductrices .....	64
b-	Présentation clinique .....	64
c-	Grades évolutifs .....	65
d-	Physiopathologie .....	65
e-	Conseils et prise en charge .....	66
6-	Paronychies .....	67
a-	Molécules inductrices .....	67
b-	Présentation clinique .....	68
c-	Grades évolutifs .....	69
d-	Physiopathologie .....	69
e-	Conseils et prise en charge .....	69
7-	Photosensibilité .....	71
a-	Molécules inductrices .....	71
b-	Présentation clinique .....	71
c-	Grades évolutifs .....	72
d-	Physiopathologie .....	73
e-	Conseils et prise en charge .....	73
8-	Le syndrome main-pied (SMP) .....	74
a-	Molécules inductrices .....	74
b-	Présentation clinique .....	74
c-	Grades évolutifs .....	75
d-	Physiopathologie .....	75

e-	Conseils et prise en charge.....	76
9-	Xérose cutanée .....	78
a-	Molécules inductrices.....	78
b-	Présentation clinique.....	78
c-	Grades évolutifs .....	79
d-	Physiopathologie .....	80
e-	Conseils et prise en charge.....	80
<b>Partie III : Présentation de l'enquête réalisée auprès de patients et de pharmaciens d'officine .....</b>		<b>83</b>
<b>I-</b>	<b>Modalités de l'enquête.....</b>	<b>83</b>
1-	Objectif de l'enquête.....	83
2-	Type d'étude .....	83
3-	Population cible .....	84
<b>II-</b>	<b>Les questionnaires.....</b>	<b>84</b>
1-	Questionnaire destiné aux patients .....	84
2-	Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine .....	85
<b>III-</b>	<b>Les résultats.....</b>	<b>86</b>
1-	Questionnaire destiné aux patients .....	86
a-	Informations sur le patient et sur le traitement .....	86
b-	Place du pharmacien dans la prise en charge .....	89
c-	Effets indésirables dermatologiques .....	89
2-	Questionnaire destiné aux pharmaciens .....	91
a-	Informations générales sur le pharmacien et l'officine.....	91
b-	Les thérapies ciblées à l'officine.....	93
c-	Les effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées .....	97
<b>IV-</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>101</b>
1-	Limites de l'étude .....	101
2-	Interprétation des résultats .....	101
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>104</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>124</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**AcMo** : Anticorps Monoclonaux

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**ADCC** : Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ATP** : Adénosine TriPhosphate

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**Bcl-2** : B-cell lymphoma

**BCR-ABL** : Breakpoint Cluster Region-ABeLson

**CDR** : Complementarity Determining Regions

**CH** : Constant Heavy

**CL** : Constant Light

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Advserse Event

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**EGF** : Epidermal Growth Factor

**EGF-R** : Epidermal Growth Factor Receptor

**EI** : Effet Indésirable

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments

**Fab** : Fragment antigen-binding

**Fc** : Fragment cristallisable

**GIST** : Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

**HER** : Human Epidermal growth factor Receptor

**Ig** : Immunoglobuline

**ITK** : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique

**MAP kinases** : Mitogen Activated Proteins kinases

**M-TOR** : Mammalian Target Of Rapamycin

**NK** : Natural killer

**NMF** : Natural Moisturizing Factor (= facteur naturel d'hydratation)

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PDGFR** : Plateled Derived Growth Factor Receptor

**PI3 Kinase** : Phospholinositide 3 Kinase

**PPRT** : RecePtor Radio Therapy

**PSA** : Prostate Specific Antigen

**SMP** : Syndrome Main-Pied

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGF-R** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**VH** : Variable Heavy

**VL** : Variable Light

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Evolution de l'incidence de l'ensemble des cancers en France selon le sexe entre 1980 et 2012 (1).....	16
<b>Figure 2 :</b> Evolution de la mortalité de l'ensemble des cancers en France selon le sexe entre 1980 et 2012 (1).....	18
<b>Figure 3 :</b> Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (15).....	26
<b>Figure 4 :</b> Nombre d'AMM initiales ou d'ATU de cohortes octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années (15) .....	27
<b>Figure 5 :</b> Les mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse et leur ciblage potentiel par une thérapie ciblée (17).....	31
<b>Figure 6 :</b> Illustration des stratégies antiangiogéniques par des AcMo et des ITK (20) .....	33
<b>Figure 7 :</b> Les différents types d'AcMo de synthèse (23) .....	34
<b>Figure 8 :</b> Représentation schématique de la structure d'une IgG (27) .....	35
<b>Figure 9 :</b> Réaction de type ADCC (mode d'action « passif » des Ac par mise en jeu de la cytotoxicité immunitaire) (24) .....	36
<b>Figure 10 :</b> Mécanisme d'action des ITK (26) .....	38
<b>Figure 11 :</b> Voie de signalisation de l'EGFR (35) .....	40
<b>Figure 12 :</b> Les stades de l'angiogénèse : (1) Phase avasculaire, (2) Switch angiogénique et (3) Phase vasculaire (28) .....	41
<b>Figure 13 :</b> Schéma de la voie PI3K/AKT/Mtor (39).....	43
<b>Figure 14 :</b> Structure de la peau : l'épiderme, le derme, l'hypoderme (41) .....	45
<b>Figure 15 :</b> Les récepteurs et voies de signalisations des thérapies ciblées dans la peau (83) .....	49
<b>Figure 16 :</b> Les mécanismes de toxicités cutanées des inhibiteurs des EGFR (83).....	50
<b>Figure 17 :</b> 1) Trichomégalie sous anti-EGFR et anti-MEK, 2) Aspect caractéristique des cheveux (secs, frisés cassants) sous anti-EGFR, 3) Alopecie induite par le nilotinib (83) .....	55
<b>Figure 18 :</b> 1) Dépigmentation des cheveux sous inhibiteurs de c-kit, 2) « Signe du drapeau » sous Sunitinib (83).....	55
<b>Figure 19 :</b> Cheveux plus frisés sous inhibiteur de RAF (83) .....	55
<b>Figure 20 :</b> Fissures de la pulpe des doigts sous 1) cétuximab et 2) lapatinib (83) .....	58
<b>Figure 21 :</b> 1 : Atteintes folliculaires papulo-pustuleuses sous anti-EGFR au niveau du tronc et 2 : Atteintes folliculaires papulo-pustuleuses sous anti-EGFR au niveau du visage (83) .....	60
<b>Figure 22 :</b> Mucites induites par le cétuximab (83) .....	65
<b>Figure 23 :</b> 1) Paronychie sous anti-MEK 2) Granulome pyogénique se développant progressivement sur le bord latéral de l'ongle (83).....	68
<b>Figure 24 :</b> 1) Réaction de photosensibilité, localisée sur les zones photoexposées avec les vandétanib, 2) Pigmentation post-inflammatoire avec le vandétanib, respectant la peau non exposée aux UX (sandales) – (83) .....	72
<b>Figure 25 :</b> Syndrome main pied et thérapies ciblées – (83) .....	75
<b>Figure 26 :</b> 1 : Xérose induite par le dasatinib / 2 : Eczéma craquelé sous anti-EGFR (83) .....	79
<b>Figure 27 :</b> Graphique représentant la répartition des patients en fonction de leur sexe.....	86
<b>Figure 28 :</b> Graphique représentant la répartition des patients par tranche d'âge.....	87
<b>Figure 29 :</b> Graphique représentant les traitements par thérapie ciblée des patients interrogés .....	87
<b>Figure 30 :</b> Graphique représentant l'effet sur les patients d'une information précoce sur les effets indésirables .....	88
<b>Figure 31 :</b> Graphique représentant les effets indésirables survenus chez les patients interrogés .....	89
<b>Figure 32 :</b> Graphique représentant l'origine de l'aide en cas de survenue d'effets indésirables.....	90
<b>Figure 33 :</b> Graphique représentant les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas demandé conseils à leur pharmacien .....	91
<b>Figure 34 :</b> Graphique représentant la répartition des pharmaciens selon le sexe.....	91

<b>Figure 35</b> : Graphique représentant la répartition des pharmaciens selon l'année d'obtention du diplôme.....	92
<b>Figure 36</b> : Graphique représentant le statut des pharmaciens ayant répondu au questionnaire .....	92
<b>Figure 37</b> : Graphique représentant la population des pharmacies incluses dans l'étude.....	93
<b>Figure 38</b> : Graphique représentant le nombre de patients sous thérapie ciblée par officine interrogée .....	93
<b>Figure 39</b> : Graphique représentant la connaissance de la pathologie du patient par le pharmacien .	94
<b>Figure 40</b> : Graphique représentant la fréquence des conseils par le pharmacien lors d'une première dispensation de thérapie ciblée.....	94
<b>Figure 41</b> : Graphique représentant le niveau de connaissance des pharmaciens sur les thérapies ciblées .....	95
<b>Figure 42</b> : Graphique représentant les taux de réponse à la question : Comment jugez-vous l'importance de ces connaissances ?.....	96
<b>Figure 43</b> : Graphique représentant le type de support utilisé pour la recherche d'informations relatives aux thérapies ciblées .....	96
<b>Figure 44</b> : Graphique représentant la fréquence des demandes de conseils du patient au pharmacien suite à la survenue d'un effet indésirable dermatologique sous thérapie ciblée.....	97
<b>Figure 45</b> : Graphique représentant les effets indésirables dermatologiques dues aux thérapies ciblées auxquels sont confrontés les pharmaciens.....	98
<b>Figure 46</b> : Graphique représentant la capacité à dispenser un conseil approprié en fonction de l'effet indésirable des thérapies ciblées.....	98
<b>Figure 47</b> : Graphique représentant les taux de réponse à la question : Pensez-vous avoir reçu une formation suffisante pour gérer les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées ?.....	99
<b>Figure 48</b> : Graphique représentant les taux de réponse à la question : Avez-vous suivi des formations sur les thérapies ciblées durant les 5 dernières années ? .....	100
<b>Figure 49</b> : Graphique représentant les sources de formation sur les thérapies ciblées anticancéreuses.....	100

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Les inhibiteurs de l'EGFR .....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 2 : Les molécules de thérapie ciblée avec une activité antiangiogénique... ..</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 3 : Les inhibiteurs de m-Tor (40).....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 4 : Autres molécules de thérapie ciblée retrouvées à l'officine .....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 5 : Différences Phototoxicité/Photosensibilité .....</i>	<i>71</i>

## LISTE DES ANNEXES

<b><u>Annexe I</u></b> : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015.....	p.106
<b><u>Annexe II</u></b> : Questionnaire destiné aux patients.....	p.107
<b><u>Annexe III</u></b> : Questionnaire destiné aux pharmaciens.....	p.111
<b><u>Annexe IV</u></b> : Fiche Alopecie.....	p.116
<b><u>Annexe V</u></b> : Fiche Fissures.....	p.117
<b><u>Annexe VI</u></b> : Fiche Folliculite acnéiforme.....	p.118
<b><u>Annexe VII</u></b> : Fiche Mucite.....	p.119
<b><u>Annexe VIII</u></b> : Fiche Paronychie.....	p.120
<b><u>Annexe IX</u></b> : Fiche Photosensibilisation.....	p.121
<b><u>Annexe X</u></b> : Fiche Syndrome main-pied.....	p.122
<b><u>Annexe XI</u></b> : Fiche Xérose cutanée.....	p.123

# INTRODUCTION

Depuis 2004, le cancer est la première cause de mortalité en France, et ce malgré les innovations thérapeutiques réalisées dans le domaine de l'oncologie au cours de ces dernières décennies. Le cancer reste donc une priorité en matière de santé publique, comme l'illustre la mise en place du « Plan cancer 2014-2019 » qui s'inscrit dans la continuité des « Plans cancer 2009-2013 et 2003-2007 ». Ces plans visent notamment à favoriser l'accès du patient à l'information, afin qu'il puisse se montrer acteur de sa maladie, et à développer la prise en charge sous forme de soins continus pour préserver au maximum l'autonomie, et la qualité de vie des personnes atteintes de cancer.

Le développement des thérapies ciblées représente une grande avancée dans la prise en charge des cancers. Bien qu'elles soient mieux tolérées que les chimiothérapies classiques car plus spécifiques de la cellule cancéreuse, elles ne sont pas pour autant dépourvues d'effets indésirables notamment dermatologiques. En effet, les manifestations dermatologiques des thérapies ciblées sont très fréquentes et représentent un véritable fardeau pour les patients.

Une grande partie des thérapies ciblées sort de la réserve hospitalière pour se retrouver directement en officine. Ainsi le patient peut se retrouver isolé d'une équipe médicale lorsque les effets indésirables surviennent. Le pharmacien représente alors bien souvent la principale interface dans la prise en charge et le suivi de ces patients, l'obligeant à élargir ses compétences dans un nouveau domaine d'action. Plusieurs questions en découlent : Les pharmaciens d'officine sont-ils suffisamment sensibilisés et formés sur ces nouvelles molécules ? Se sentent-ils suffisamment aptes et de quels moyens disposent-ils pour intervenir dans la prise en charge des effets indésirables cutanés des thérapies ciblées ?

C'est dans l'objectif d'améliorer l'accompagnement et la prise en charge au quotidien des patients sous thérapies ciblées que j'ai réalisé ce travail.

La première partie de cette thèse dresse un état des lieux sur l'épidémiologie du cancer en France ainsi que sur les traitements anticancéreux existants, et plus particulièrement sur les thérapies ciblées qui sont au cœur de ce travail de thèse.

Dans la deuxième partie, je décrirai les effets indésirables dermatologiques les plus fréquemment retrouvés lors d'un traitement par thérapie ciblée. Puis je présenterai les mesures de prévention et de prise en charge de ces toxicités cutanées à l'officine.

Enfin, afin de connaître la situation réelle et actuelle en termes de prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées à l'officine, j'ai réalisé deux enquêtes. La première a été réalisée auprès des patients suivant un traitement par thérapie ciblée et la deuxième auprès des pharmaciens d'officine.

De ce travail, découle la réalisation de « fiches conseils » destinées aux pharmaciens afin de les accompagner dans leur pratique officinale dans la reconnaissance, la prévention et la prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées.

# Partie I : Place des thérapies ciblées dans les traitements anticancéreux et mécanismes d'action

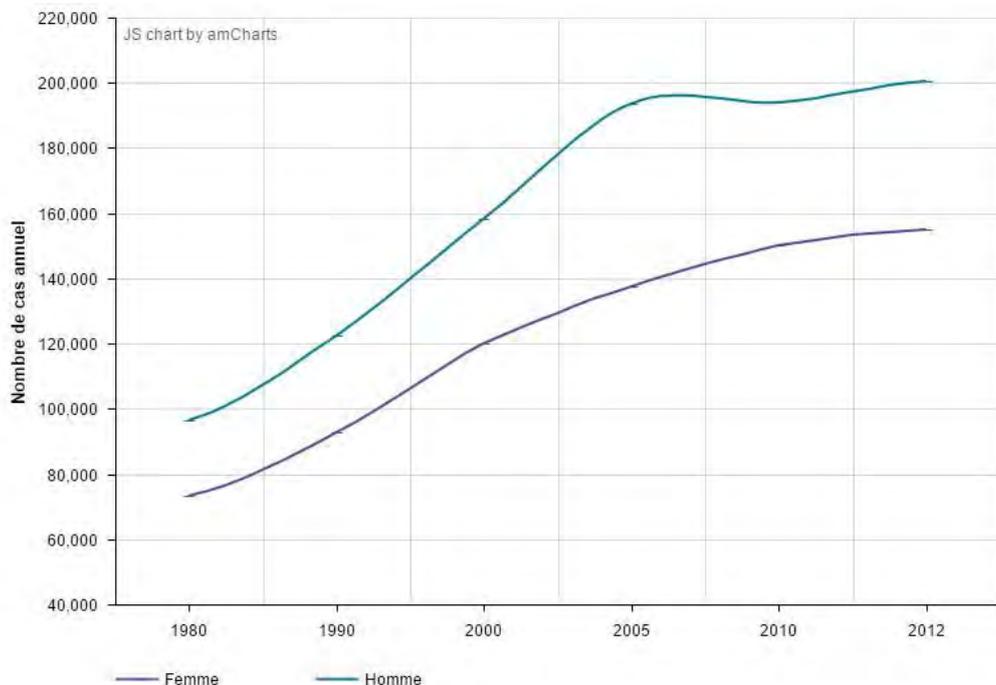
## I- Données épidémiologiques du cancer en France et historique des traitements anticancéreux

### 1- Epidémiologie des cancers en France

Malgré une augmentation constante de l'incidence globale des cancers en France depuis les années 1980, une diminution de la mortalité par cancer est observée depuis quelques années, chez l'homme comme chez la femme (*Figure 1 et 2*) (1).

#### a- Evolution de l'incidence des cancers en France depuis 1980

Le nombre de nouveaux cas de cancers a considérablement augmenté en France entre 1980 et 2012, chez les deux sexes (+109%). L'incidence<sup>1</sup> est passée de 170 000 nouveaux cas en 1980, à 355 000 nouveaux cas en 2012, ce qui équivaut environ à 1000 diagnostics par jour (*Figure 1*) (1).



**Figure 1 :** Evolution de l'incidence de l'ensemble des cancers en France selon le sexe entre 1980 et 2012 (1)

<sup>1</sup> L'incidence est le nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée rapporté à la population exposée au risque pendant la période donnée.

Cette hausse de l'incidence est liée d'une part à l'augmentation de la population et à son vieillissement, la majorité des cas survenant chez les sujets âgés (2). D'autre part, elle s'explique par une augmentation du risque d'être diagnostiqué avec un cancer, notamment en raison de l'exposition croissante et prolongée à des facteurs de risque environnementaux (tabac, alcool, exposition au soleil, ...), et du perfectionnement des méthodes de diagnostic et de dépistage, avec entre autres la mise en place de dépistages organisés pour certains cancers (sein, colon, mélanome, prostate) (2) (3).

Toutefois cette tendance tend à s'inverser depuis 2005 avec une diminution de l'incidence chez l'homme (-1.3% par an) et un ralentissement de l'augmentation chez la femme (+0.2% par an). Cela s'explique en partie par une diminution de l'incidence des cancers du sein et de la prostate depuis 2005 (1). Concernant le cancer du sein, cette baisse de l'incidence pourrait s'expliquer par la diminution de la prescription de traitements hormonaux de la ménopause ou de leur durée. Pour le cancer de la prostate, la nette diminution de l'incidence depuis 2005 survient dans un contexte où l'utilisation du PSA<sup>2</sup> comme test de dépistage est de plus en plus contestée (3). Il est par ailleurs possible qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents ait été diagnostiquée et que le réservoir des « cancers dépistables » soit en voie d'épuisement. Pour ces deux cancers, il est néanmoins impossible de dire quelle sera l'importance et la durée de cette baisse (4).

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent avec 56 841 nouveaux cas en 2015. Il est suivi par le cancer du poumon (30 400 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23 500 nouveaux cas). Chez la femme, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents avec 54 000 nouveaux cas en 2015, nettement devant le cancer colorectal (19 500 nouveaux cas) et le cancer du poumon (14 800 nouveaux cas) (1) (2).

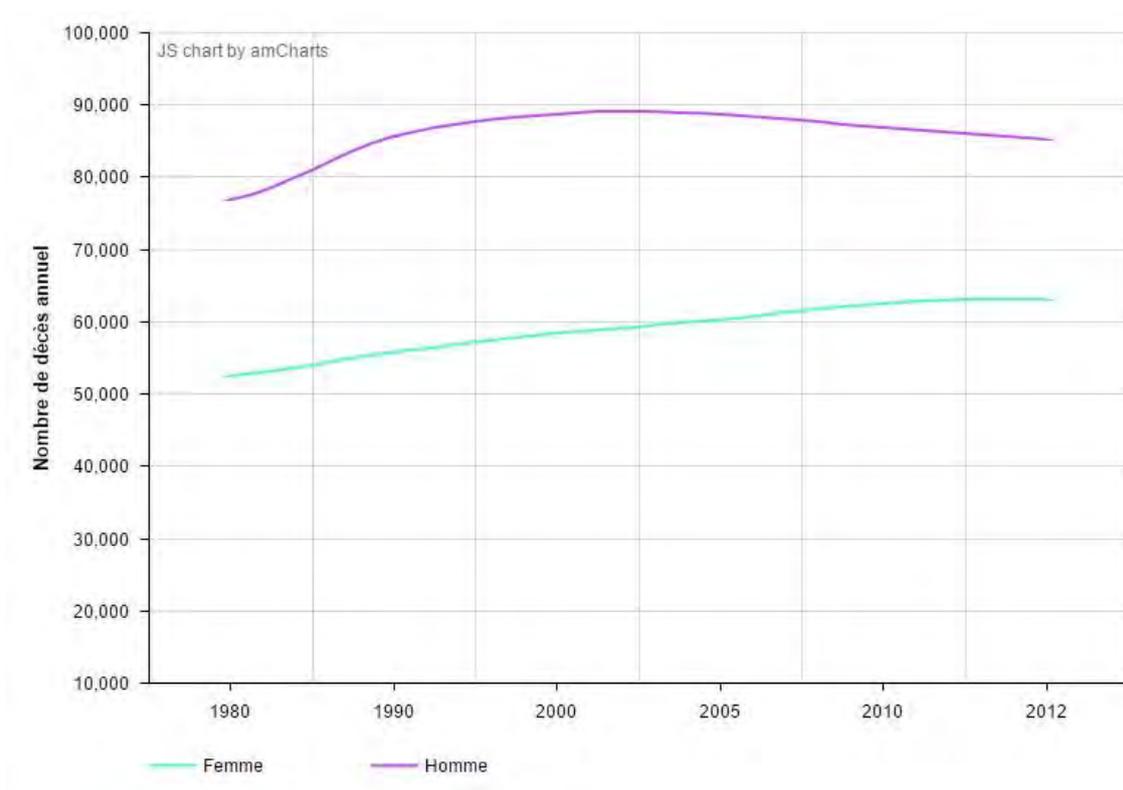
En 2012, l'âge moyen du diagnostic était de 67 ans pour l'homme et de 66 ans pour la femme (3).

---

<sup>2</sup> Prostate Specific Antigen

## b- Evolution de la mortalité des cancers en France depuis 1980

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence, le taux de mortalité<sup>3</sup> a diminué de 1.5% par an chez les hommes, et de 1% chez les femmes entre 1980 et 2012 en France (en tenant compte de l'augmentation de la population). Les taux de mortalité par cancer sont toujours plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais ils diminuent plus rapidement chez les hommes au cours du temps (*Figure 2*) (1).



**Figure 2 :** Evolution de la mortalité de l'ensemble des cancers en France selon le sexe entre 1980 et 2012 (1)

Cette baisse de la mortalité est essentiellement liée à la diminution de la consommation d'alcool et de tabac chez les hommes. Au contraire chez la femme, cette tendance à la diminution des taux de mortalité pourrait ralentir, en particulier à cause de l'explosion du nombre de nouveaux cas de cancers du poumon associée à l'augmentation du tabagisme chez les femmes (5). En effet, ce cancer de mauvais pronostic possède une survie relative à cinq ans de seulement 14%.

La diminution globale du taux de mortalité s'explique entre autres par un diagnostic plus précoce des cancers, une meilleure connaissance de la maladie et une meilleure

<sup>3</sup> La mortalité est le nombre de décès pendant une période donnée rapporté à la population étudiée pendant cette même période.

prise en charge thérapeutique, grâce notamment à la mise en place sur le marché de nouvelles molécules anticancéreuses telles que les thérapies ciblées (3).

Parmi les cancers les plus meurtriers chez l'homme en France, figure le cancer du poumon (21 000 décès), devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès). Tandis que chez la femme, le cancer du sein est toujours à l'origine du plus grand nombre de décès, avec environ 11 900 décès, suivi de près par le cancer du poumon (9 600 décès) et le cancer colorectal (8 400 décès) (2).

En 2012, l'âge moyen du décès par cancer était de 72 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme (3).

Malgré les innovations thérapeutiques réalisées dans le domaine de l'oncologie ces dernières décennies, le cancer reste la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause de mortalité chez la femme en France, après les maladies cardiovasculaires (1). En 2015, on estime à 149 500 le nombre de décès par cancer en France métropolitaine, soit environ 400 décès par jour. Le cancer reste donc une priorité en matière de santé publique (2).

#### c- Survie attendue des patients atteints de cancer

Le taux de survie<sup>4</sup> est lié à la localisation du cancer et à son stade d'évolution au moment du diagnostic. Ces éléments permettent de proposer une typologie des cancers en trois grandes classes :

- Les cancers de bon pronostic dont la survie relative est supérieure ou égale à 80% ;
- Les cancers de pronostic intermédiaire dont la survie relative à 5 ans est comprise entre 20 et 80% ;
- Les cancers de mauvais pronostic dont la survie relative à 5 ans est inférieure ou égale à 20%.

Au moins 135 000 patients ayant un diagnostic de cancer dans l'année auront une survie relative à 5 ans supérieure à 80%. La survie à 5 ans étant prédictive de la survie à 10 ans, en particulier pour les cancers de bon pronostic et les stades précoces, au moins 123 000 patients diagnostiqués chaque année auront une grande probabilité de

---

<sup>4</sup> Le taux de survie à (x) ans représente le taux de patients toujours vivants (x) ans après que leur maladie ait été diagnostiquée.

guérir de leur cancer (au moins 91 000 parmi les cancers de bon pronostic et au moins 32 000 parmi les cancers de pronostic intermédiaire) (6).

Ainsi, de plus en plus de personnes vivront après un diagnostic de cancer. Il s'agira pour une partie d'entre elles de prendre en charge une maladie qui se chronicise, et pour d'autres d'assurer le suivi de « l'après-cancer ». C'est un enjeu de santé publique de taille : réorganiser les soins afin d'assurer un suivi au long terme des patients atteints ou guéris du cancer.

## 2- Historique des traitements conventionnels du cancer

Le traitement du cancer regroupe « l'ensemble des soins médicaux destinés à combattre la maladie pour en limiter les conséquences, éviter la mort, rétablir la santé et entraîner la guérison » (7). Le cancer est une maladie complexe, nécessitant des traitements multiples et variés, d'où la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire du patient.

Les traitements conventionnels du cancer sont la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux regroupant la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Ils ont pour principal objectif de détruire les cellules tumorales et peuvent être utilisés seuls ou en association.

Le traitement du cancer est adapté à chaque patient, car chaque cancer est particulier et nécessite une prise en charge appropriée. La décision thérapeutique est prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'au moins trois médecins de spécialités différentes, et s'appuie sur des référentiels de bonnes pratiques. Le compte-rendu de cette réunion est transmis au médecin traitant, cependant le pharmacien d'officine est très rarement inclus dans ce réseau (7).

Conformément à la loi du 4 mars 2002, l'information du malade est privilégiée dès le début de sa prise en charge. Ainsi, tout professionnel de santé se devra, au vu de ses compétences, d'informer le patient, s'il le souhaite, sur son état de santé, les traitements utilisés, voire même les risques et alternatives des traitements (7).

### a- La chirurgie

La chirurgie est le traitement le plus ancien et le plus curateur du cancer. C'est un traitement local qui consiste en l'ablation de la tumeur primitive, des tissus

endommagés, éventuellement des ganglions lymphatiques drainant la tumeur et des métastases. Elle est utilisée dans environ 80 % des cas et constitue le plus souvent la première étape du traitement (8).

Plusieurs types de chirurgie existent en oncologie et chacune peut intervenir à un moment donné de l'évolution de la maladie (chirurgie diagnostique, à visée curative, de réduction tumorale, des métastases, prophylactique, reconstructive, palliative). Elle peut être utilisée seule, ou en combinaison avec d'autres traitements. Son efficacité est proportionnelle à sa précocité, à la largeur de l'exérèse et au faible envahissement tumoral (8).

#### b- La radiothérapie

Il faut attendre la fin du XIXe siècle pour voir apparaître la radiothérapie. En effet, la radioactivité a été découverte en 1896 par Henri Becquerel et sera utilisée la même année pour traiter un cancer de l'estomac par Victor Despeignes à Lyon (8).

Il s'agit d'un traitement dit locorégional car il est concentré sur la zone où se trouve la tumeur et éventuellement son extension ganglionnaire. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin.

La radiothérapie peut être réalisée seule ou le plus souvent en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux. Elle peut se faire avant la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur, on parle alors de radiothérapie néo adjuvante. Lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie, on parle de radiothérapie adjuvante. Dans ce cas elle complète la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles afin de diminuer le risque de récurrence locale (8). Elle peut aussi être réalisée au cours d'une intervention chirurgicale, on parle alors de radiothérapie peropératoire. Elle a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle, ou la zone où se trouvait la tumeur, à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains (9).

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes qui vont engendrer des lésions diverses au sein de la double hélice d'ADN (lésion des bases et des sucres, pontages, cassures simple brin ou double brin de l'ADN, ...), soit directement, soit indirectement par le biais de la formation de radicaux libres. La quantité de dommages générés étant trop importante pour être réparée, la cellule induit sa mort cellulaire. C'est la raison

pour laquelle les cellules qui ne se divisent pas ou peu, comme les cellules nerveuses, sont radio-résistantes. Les rayonnements ionisants provoquent des lésions sur les cellules cancéreuses, mais aussi sur les cellules saines situées sur leur trajet, ce qui explique les effets secondaires liés à la radiothérapie (brûlures, inflammation, fibrose, ...). L'enjeu de toute radiothérapie consiste donc à concentrer le plus précisément possible l'irradiation sur le volume de la tumeur (9).

Les rayons peuvent être apportés par voie externe, grâce à des accélérateurs de particules situés à proximité du patient. La source d'irradiation peut également être directement implantée dans l'organisme au sein de la tumeur par l'intermédiaire d'implants radioactifs : c'est la curiethérapie. Il existe aussi la radiothérapie métabolique, qui consiste à administrer, par voie orale ou par injection intraveineuse une substance radioactive qui se fixe spécifiquement sur les cellules cancéreuses pour les détruire (utilisée dans les cancers de la thyroïde, la maladie de Vaquez, et les métastases osseuses). L'isotope radioactif est vectorisé, c'est-à-dire qu'il est lié à un vecteur biologique capable de reconnaître dans le corps humain les cellules cancéreuses à éradiquer. Ces vecteurs peuvent être soit des anticorps monoclonaux (on parle alors de radio-immunothérapie) soit des peptides (on parle alors de *Peptide Receptor Radio Therapy* ou PPRT). Une molécule appelée chélatant va permettre la liaison entre le vecteur et le radio-isotope (8) (9). Enfin, la radiochirurgie est une radiothérapie extrêmement ciblée qui a pour but de détruire les tumeurs localisées, de petite taille (moins de 3 cm de diamètre) et situées dans des zones chirurgicalement difficiles d'accès comme le cerveau (9).

### c- La chimiothérapie

La chimiothérapie moderne a connu son essor vers la moitié du XXème siècle avec la découverte de l'effet toxique sur l'homme des moutardes à l'azote, utilisées comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. Des travaux ont suivi et ont conduit aux agents alkylants, dont le cyclophosphamide (ENDOXAN®), commercialisé en 1950, qui reste l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés de nos jours (10).

Les produits de chimiothérapie sont des médicaments destinés à détruire les cellules cancéreuses, d'où leur appellation de « cytotoxiques ». Ils entraînent des lésions de l'ADN d'autant plus toxiques pour la cellule lorsque celle-ci prolifère. Les

lésions occasionnées déclenchent soit la mort de la cellule par nécrose<sup>5</sup>, soit un arrêt du cycle cellulaire avec deux possibilités : la réparation de l'ADN lésé ou, en cas de réparation impossible, le suicide cellulaire par apoptose<sup>6</sup> (10). L'action de la chimiothérapie est qualifiée d'ubiquitaire car elle détruit toutes les cellules en division rapide, qu'elles soient cancéreuses ou non. Cette non spécificité d'action explique les nombreux effets indésirables rencontrés chez les patients traités par chimiothérapie. Les tissus les plus touchés sont ceux à renouvellement rapide, comme la peau, les phanères, la muqueuse digestive, les cellules sanguines ou les gonades. Cependant, les cellules tumorales, par perte de contrôle du cycle cellulaire, se divisent plus rapidement que les cellules normales, ce qui leur confère une plus grande sensibilité vis-à-vis du traitement chimiothérapeutique (11).

Il existe plusieurs classes de médicaments de chimiothérapie avec des modes d'action différents. On retrouve :

- **Les agents alkylants** : molécules se liant de façon covalente à l'ADN formant des adduits perturbant la transcription et la réplication de l'ADN (moutardes azotées, alkyl sulfonates, nitrosurées, hydrazines et dérivés de triazine, inhibiteur de ribonucléotides réductase, sels de platine) ;
- **Les antimitotiques** : molécules inhibant les fonctions de la tubuline en agissant soit sur la polymérisation, soit sur la dépolymérisation (taxanes, vinca-alcaloïdes) ;
- **Les inhibiteurs de topoisomérases** : molécules inhibant l'activité ligase des topoisomérases, action s'accompagnant de cassures simples ou doubles brins de l'ADN (inhibiteurs de topoisomérases I et II, anthracyclines et apparentés, dérivés de la podophyllotoxine) ;
- **Les antimétabolites** : molécules inhibant certaines activités enzymatiques impliquées dans la synthèse des acides nucléiques (antagonistes des folates, analogues des bases pyrimidiques, analogues de purine) ;
- **Les autres agents de chimiothérapie** : antibiotique glycopeptidique, antibiotique peptidique, dérivés de l'acide glutamique et apparentés, enzyme hydrolytique, ... (5) (8).

---

<sup>5</sup> La nécrose est une mort cellulaire prématurée et non programmée qui s'accompagne d'une inflammation car la cellule « explose » et déverse son contenu dans le tissu environnant.

<sup>6</sup> L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est une forme physiologique de mort cellulaire hautement régulée nécessaire à la survie des organismes multicellulaires.

La chimiothérapie est un traitement systémique administré par injection, perfusion ou par voie orale. Elle peut être curative, palliative, adjuvante ou néo-adjuvante. Dans la plupart des cas, plusieurs médicaments ayant des modes d'action différents sont associés dans des protocoles de chimiothérapie administrés par cycles (exemple de protocoles : FOLFIRI, FOLFOX, FEC, ...) (8). Ces associations permettent d'obtenir une synergie d'action des molécules, de limiter les phénomènes de résistance que peuvent développer les cellules cancéreuses et de diminuer les doses et donc les effets secondaires. Ces protocoles définissent avec précision le plan du traitement (la voie d'administration, la durée du cycle, les posologies, les surveillances à effectuer, ...). Afin de minimiser la toxicité envers les tissus sains, les associations de molécules à même cible de toxicité sont proscrites et les interactions pharmacocinétiques sont évitées (9).

Un des objectifs des chercheurs est d'obtenir des molécules moins agressives, entraînant donc moins d'effets indésirables, tout en restant efficaces contre les cellules cancéreuses, donc plus spécifiques et d'adapter les modes d'administration des produits afin qu'ils soient mieux tolérés par l'organisme (11).

#### d- L'hormonothérapie

Plus tard est apparue l'hormonothérapie, réservée aux cancers dits «hormonodépendants», c'est-à-dire dont la croissance est sous la dépendance des hormones qui circulent dans l'organisme. Si la sensibilité d'une cellule aux hormones est modifiée, une tumeur peut apparaître par prolifération anormale de cellules néoplasiques. C'est le cas pour certains cancers du sein, de la prostate ou encore de la thyroïde (11).

L'hormonothérapie additive bloque le signal hormonal grâce à un antagoniste qui agit par action compétitive sur le récepteur cellulaire de l'hormone, empêchant aux hormones d'atteindre leur cible. L'hormonothérapie suppressive supprime la fonction hormonale à la source, soit par ablation chirurgicale des organes participant à la synthèse de l'hormone, soit par des traitements médicaux inhibant cette même synthèse (12).

La première molécule de cette famille est le Tamoxifène (NOLVADEX®), un anti-œstrogène, apparu au cours des années 80 dans le cadre du traitement du cancer du

sein. Il est à noter que ces traitements ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses en tant que telles mais du tissu dont elles proviennent (12).

#### e- L'immunothérapie

La tumeur est capable de déclencher des mécanismes qui inactivent les cellules immunitaires, empêchant une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules tumorales. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire (13).

Le but de l'immunothérapie est de rétablir une réponse immunitaire efficace permettant au système immunitaire d'agir à nouveau contre les cellules cancéreuses et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines.

Il existe plusieurs types d'immunothérapies :

- **L'immunothérapie passive** : elle consiste à administrer des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.

- **L'immunothérapie active** : elle repose sur le principe de la vaccination. Le but est de stimuler les défenses du patient grâce à des cytokines stimulant des lymphocytes ciblés.

- **L'immunothérapie adoptive** : elle consiste à apporter au patient, par greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes dirigées contre les cellules tumorales du receveur (13).

#### f- La thérapie ciblée

Afin d'améliorer la survie des patients, les chercheurs sont toujours à la recherche de nouvelles molécules plus efficaces, plus spécifiques, avec une haute affinité et une tolérance acceptable. Une des modalités thérapeutiques largement étudiée ces dernières années est la thérapie ciblée. Elle utilise des médicaments qui identifient et attaquent spécifiquement les cellules tumorales et ainsi entraînent moins de dommages sur les cellules saines, donc moins d'effets indésirables.

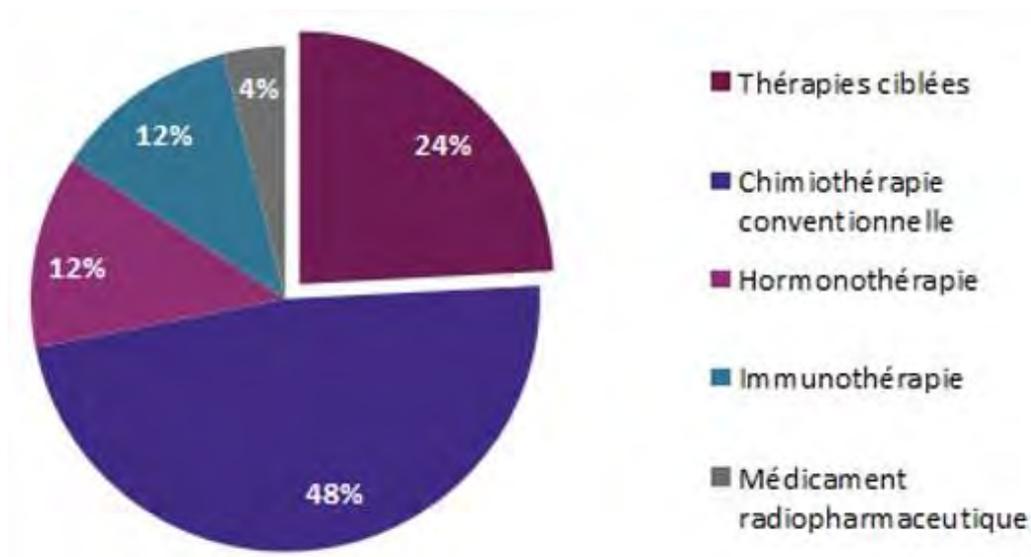
La thérapie ciblée sera plus détaillée dans la partie suivante, afin d'apporter au lecteur toutes les informations nécessaires à la bonne compréhension de leur mécanisme d'action et donc de leurs effets indésirables, thème central de mon sujet de thèse.

## II- Les thérapies ciblées

### 1- Place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer

La thérapie ciblée a pris son essor au début des années 1990 et occupe une place de plus en plus importante dans la prise en charge thérapeutique des cancers. Elle est venue compléter la gamme des thérapies anticancéreuses jusqu'alors limitée, représentée en grande partie par les chimiothérapies cytotoxiques pour lesquelles les activités de recherche et de développement commençaient à s'essouffler (14). Cet essor important des thérapies ciblées a été rendu possible grâce à la recherche, qui a permis de mieux comprendre les mécanismes biologiques de l'oncogenèse et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, ainsi qu'au développement par les industriels de nouvelles molécules actives sur les mécanismes oncogéniques identifiés. Fin 2015, 20 mécanismes distincts sont inhibés par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées (tel que m-TOR<sup>7</sup> qui est inhibé par le temsirolimus et l'évérolimus) (15).

Au sein des médicaments anticancéreux, les thérapies ciblées représentent actuellement 24% des médicaments disposant d'une AMM<sup>8</sup> en tant que traitement spécifique du cancer. Elles arrivent en deuxième position après la chimiothérapie conventionnelle (48% des médicaments) (*Figure 3*) (14).



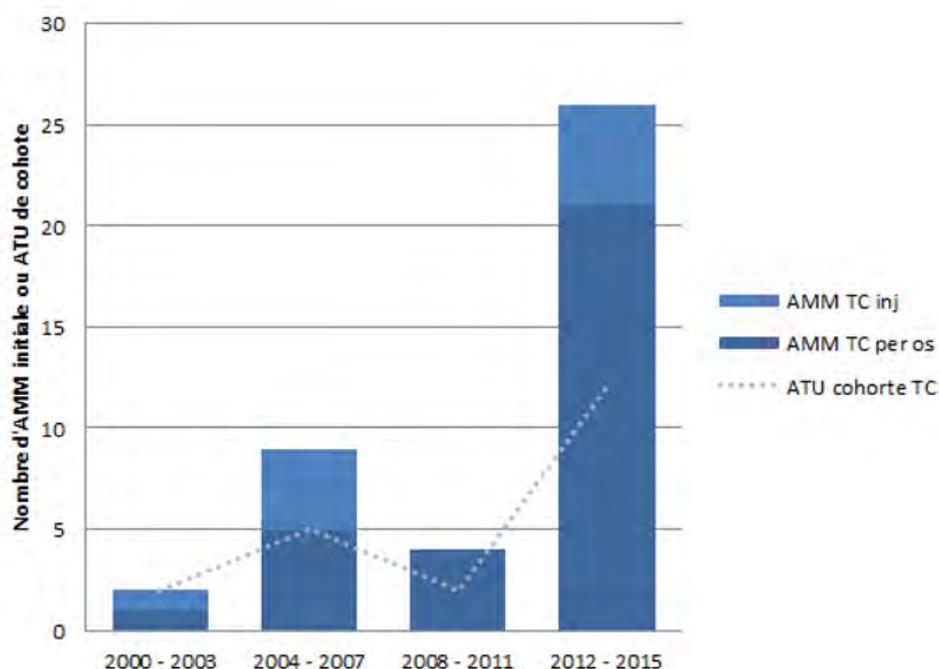
**Figure 3 :** Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (15)

<sup>7</sup> Mammalian Target Of Rapamycin

<sup>8</sup> Autorisation de Mise sur le Marché

En 2000, le trastuzumab (anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2<sup>9</sup>) a été la première molécule appartenant à la classe des thérapies ciblées à obtenir une AMM dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Puis en 2001, l'imatinib (petite molécule ciblant l'activité kinase d'ABL) a été autorisé chez des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ (Leucémie Myéloïde Chronique avec translocation BCR-ABL). Depuis, le trastuzumab et l'imatinib sont proposés à des stades précoces et sont devenus des traitements de référence des maladies cancéreuses dans lesquels ils sont utilisés (15).

Fin 2015, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé du médicament (EMA<sup>10</sup> et ANSM<sup>11</sup>) dans le traitement du cancer (Annexe I) (14). L'arrivée de nouvelles molécules a été particulièrement importante ces dernières années, puisque 65% d'entre elles ont été autorisées entre 2012 et 2015. Sur cette même période, plus de 60% des AMM en oncologie ont été octroyées à ces nouveaux traitements. Ce sont principalement des thérapies ciblées par voie orale qui ont été autorisées sur le marché au cours des dernières années (*Figure 4*) (14).



**Figure 4 :** Nombre d'AMM initiales ou d'ATU de cohortes octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années (15)

<sup>9</sup> Human Epidermal growth factor receptor

<sup>10</sup> European Medicines Agency

<sup>11</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Une même thérapie ciblée peut intéresser un large éventail de cancers. En effet, environ une centaine d'indications thérapeutiques sont autorisées pour les 43 médicaments de la classe (14).

Par ailleurs, parmi les thérapies ciblées disponibles fin 2015, certaines sont dites de nouvelle génération. Celles-ci ciblent des mécanismes oncogéniques déjà visés par d'autres thérapies ciblées, mais sont associées à une efficacité plus importante et/ou à un profil de toxicité amélioré. Certaines d'entre elles permettent de dépasser des résistances acquises avec les molécules de 1ère génération (15).

Les thérapies ciblées sont souvent utilisées en association avec la chimiothérapie conventionnelle ou la radiothérapie, permettant d'obtenir une action additive, voire synergique, des deux modes de traitement. Plusieurs thérapies ciblées peuvent également être utilisées chez un même patient, de façon séquentielle ou concomitante, afin de contrôler plus durablement sa maladie. Elles se distinguent souvent des chimiothérapies par une prise au long court, et tendent à faire du cancer une maladie chronique.  $\frac{3}{4}$  de ces molécules sont destinées à une prise par voie orale (14).

L'approche du traitement des cancers a considérablement évolué grâce à cette nouvelle classe thérapeutique passant d'une cancérologie « d'organe » à une « médecine de précision » (16). Cette médecine a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies moléculaires propres à sa tumeur. On sait aujourd'hui qu'il n'existe pas un cancer par organe mais une multitude de sous-types de cancers, caractérisés chacun par des anomalies particulières. En effet, chaque tumeur est différente et possède des caractéristiques qui lui sont propres, que ce soit au niveau des cellules tumorales elles-mêmes ou de leur interaction avec leur environnement (16). Une hétérogénéité intratumorale est également observée (16).

## 2- Mécanisme d'action des thérapies ciblées

### a- Notion de cible thérapeutique

Le terme de « thérapie ciblée » qualifie les traitements anticancéreux visant à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses en s'attaquant spécifiquement à leurs anomalies moléculaires (17). En effet, elles ciblent des récepteurs ou des anomalies identifiées dans les voies de signalisation des cellules tumorales (qui contrôlent la prolifération cellulaire, la survie, l'invasion, l'apoptose, ou encore l'angiogenèse).

Les agents de thérapie ciblée exercent une action cytostatique qui cible le mécanisme de l'oncogenèse spécifique des cellules cancéreuses. « Ce que l'on cible avec les thérapies ciblées, c'est l'oncogenèse elle-même et non plus la prolifération cellulaire » (17). En effet, la thérapie ciblée s'oppose à la chimiothérapie dont le mode d'action est l'inhibition de la prolifération cellulaire (action directe sur l'ADN, blocage de la machinerie répliquative, inhibition du fuseau mitotique, ...). L'efficacité de la chimiothérapie est basée sur la différence de prolifération entre les cellules des tissus sains et les cellules tumorales, ces dernières étant caractérisées par un taux plus élevé. Les chimiothérapies sont un frein à la prolifération cellulaire qui est d'autant plus efficace que la cellule possède une prolifération accrue, tandis que les thérapies ciblées agissent comme des inhibiteurs spécifiques du processus tumoral que représentent des voies de signalisation dérégulées (18).

Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et par conséquent limitent les effets indésirables même si aucune thérapeutique n'est exempte à l'heure actuelle de toxicité (20).

Le concept de « cible » provient de la découverte des voies de signalisation fortement impliquées dans l'oncogenèse. Ces voies de signalisation ne sont pas spécifiques de la cellule cancéreuse. En effet, elles sont présentes au sein de cellules saines où elles participent à la croissance, la différenciation cellulaire, la régulation de l'homéostasie, .... (19). Cependant certaines d'entre elles sont dérégulées, positivement ou négativement, et jouent ainsi un rôle majeur dans le processus de cancérisation en permettant l'acquisition des compétences nécessaires à la

transformation maligne (indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, résistance à l'apoptose, phénotype invasif et métastasant, ...) (18).

Toute molécule protéique, nucléique ou lipidique caractérisant une cellule tumorale peut être considérée comme une cible potentielle. Ce sont des cibles théoriques. Cependant elles ne possèdent pas toutes le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme pertinente, il faut qu'elle soit exprimée par un grand nombre de cellules tumorales, qu'elle soit accessible par une thérapeutique et que son ciblage ait un impact clinique (17). Il existe différents types de cibles quant à leur degré de responsabilité dans l'oncogénèse. Une cible passive a aucune fonction ou une fonction minimale au sein de la cellule tumorale. Une cible est dite active quand son rôle est actif dans le processus tumoral. Son inhibition a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule (18).

#### b- L'oncogénèse

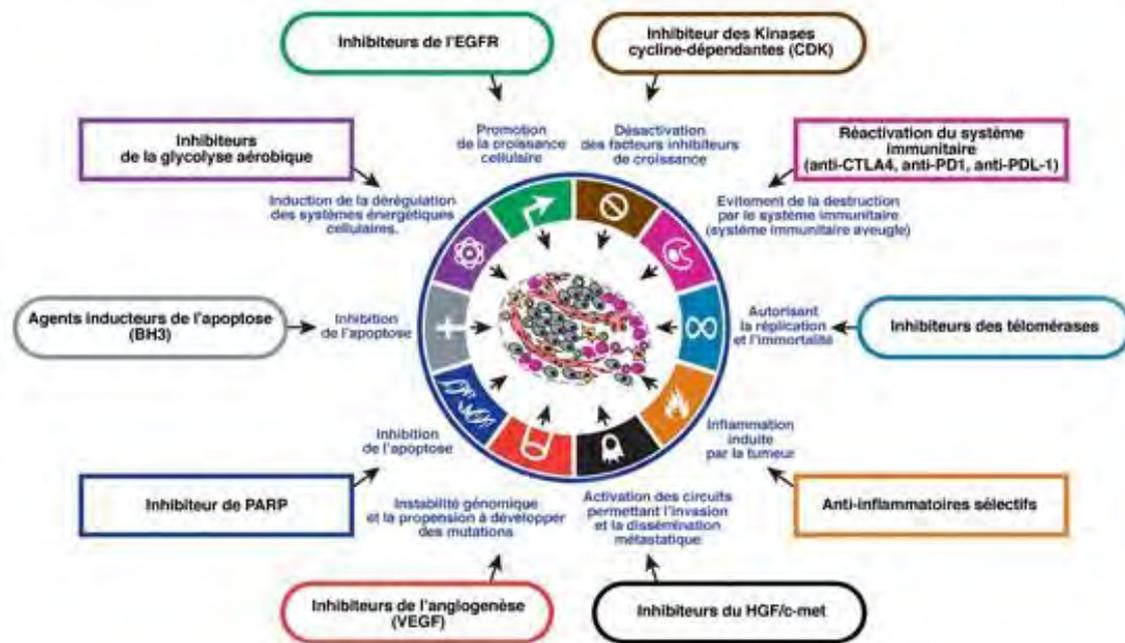
L'oncogénèse est la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale du fait de mutations au niveau de l'ADN. Il s'agit d'un processus long, pouvant durer plusieurs dizaines d'années, au cours desquelles les cellules cancéreuses se multiplient de façon anarchique et acquièrent un certain nombre de caractéristiques. Les différentes observations menées ces vingt dernières années sur les tumeurs montrent en effet des propriétés communes à toutes les cellules tumorales (17). Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales dans la mesure où elles deviennent insensibles aux signaux extérieurs et présentent un comportement autonome et indépendant. Elles acquièrent de nouvelles fonctionnalités permettant de proliférer indéfiniment et d'envahir les tissus à distance (16).

Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse ont été répertoriés par Hanahan et Weinberg en 2011 (17) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;
- Perte du contrôle du cycle cellulaire ;
- Perte des capacités de mort cellulaire programmée (apoptose) ;
- Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires ;
- Développement des capacités d'invasion et de métastase ;
- Mise en place d'une angiogénèse spécifique à la tumeur ;
- Dérégulation du métabolisme énergétique de la cellule ;

- Contournement du système immunitaire ;
- Instabilité et mutations du génome ;
- Inflammation.

Chacun de ces mécanismes peut potentiellement être ciblé par une molécule appartenant à la classe des thérapies ciblées (*Figure 5*).



**Figure 5 :** Les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse et leur ciblage potentiel par une thérapie ciblée (17)

### 3- Classification des thérapies ciblées

Le développement et l'homologation des thérapies ciblées anticancéreuses sont récents, ce qui rend difficile une approche synthétique de ce domaine qui est en pleine évolution.

Les médicaments de thérapie ciblée peuvent être classés en fonction de la cible thérapeutique. Suivant cette classification, les thérapies ciblées peuvent être classées comme suit :

- Les médicaments affectant la transduction des signaux intra-cellulaires, à partir d'un récepteur, habituellement membranaire (Exemple de cible : EGFR<sup>12</sup> surexprimé dans un grand nombre de cancers).

- Les inhibiteurs de l'angiogenèse (Exemple de cible : VEGF<sup>13</sup> : il s'agit du plus puissant et du plus spécifique facteur angiogénique identifié). Ces inhibiteurs n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pour inhiber l'angiogenèse tumorale. Cela explique pourquoi ils doivent être utilisés en association avec une chimiothérapie classique.

- Les petites molécules impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire ou dans le contrôle du cycle cellulaire (Exemple de cible : m-TOR<sup>14</sup> qui régule la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S et la croissance cellulaire) ;

- Les molécules stimulant l'apoptose (Exemple de cible : bcl-2<sup>15</sup> qui est une protéine anti-apoptotique) (19).

Cependant la classification la plus répandue repose sur la nature de la molécule. Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent essentiellement à deux grandes classes pharmacologiques :

- Les anticorps monoclonaux (AcMo) ;
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Un anticorps monoclonal et un ITK peuvent avoir une même cible. Par exemple le bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal anti-VEGF et le Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase du VEGFR<sup>16</sup> (20). Ces deux

---

<sup>12</sup> Epidermal Growth Factor Receptor

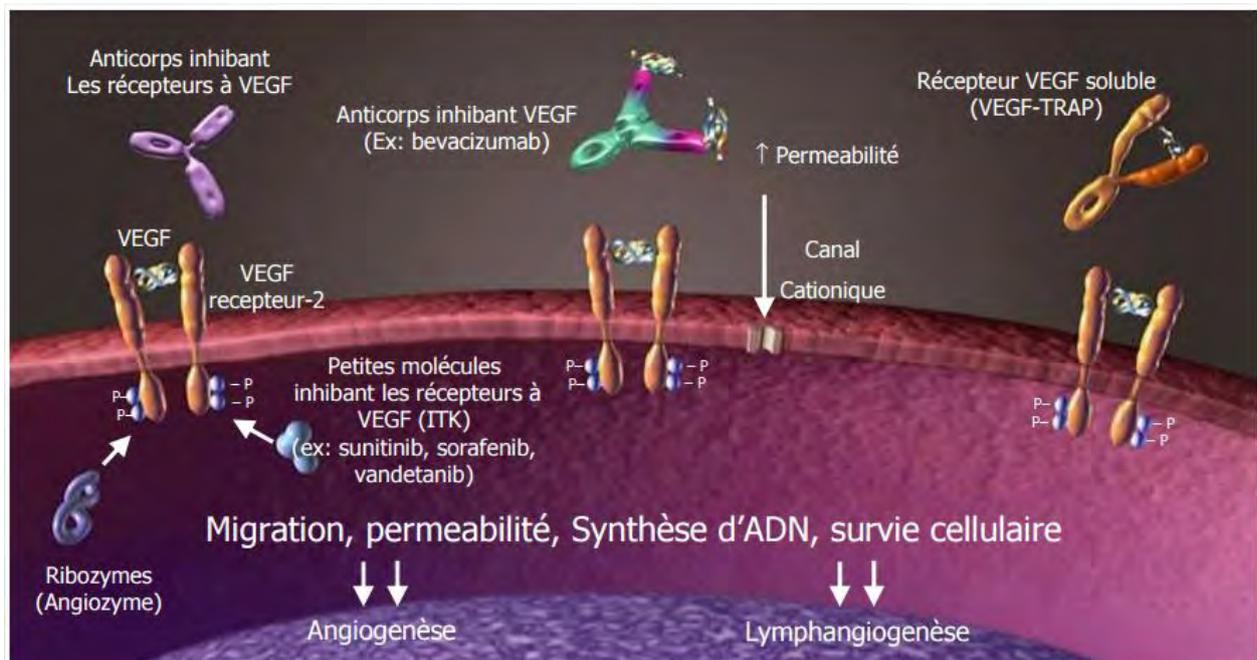
<sup>13</sup> Vascular Endothelial Growth Factor

<sup>14</sup> Mammalian Target of Rapamycin

<sup>15</sup> B-cell lymphoma 2

<sup>16</sup> Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

molécules appartenant à deux classes pharmacologiques différentes sont toutes les deux des inhibiteurs de l'angiogénèse (*Figure 6*).



**Figure 6** : Illustration des stratégies antiangiogéniques par des AcMo et des ITK (20)

## a- Les anticorps monoclonaux

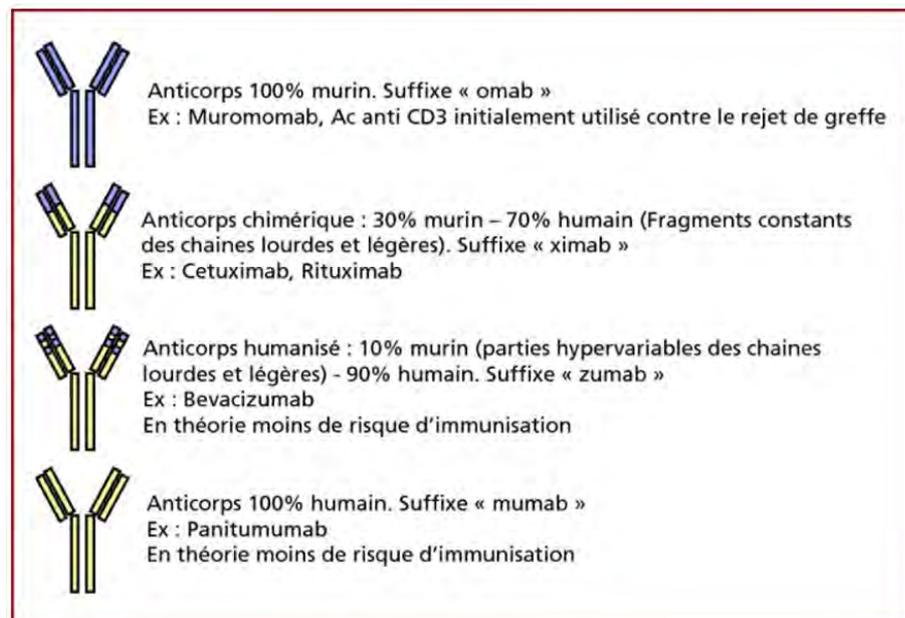
### a.1- Historique et nomenclature

Les AcMo ont amélioré de manière significative le pronostic des patients atteints d'un cancer. Ils sont efficaces aussi bien dans les tumeurs solides qu'en oncologie hématologique et peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie. Tous les anticorps monoclonaux ont pour point commun d'être administrables uniquement par voie parentérale (22).

Leur découverte revient à deux chercheurs, George Köhler et Césaire Milstein en 1975, qui leur a valu le prix Nobel en 1984. Les premiers AcMo thérapeutiques ont été produits à partir de cellules murines. Face aux problèmes de réactions immunologiques provoquées après leur administration en thérapeutique humaine, les techniques d'humanisation des anticorps se sont développées afin de diminuer leur immunogénicité (21).

Les AcMo utilisés en thérapeutique ont une DCI<sup>17</sup> se terminant par « -mab »<sup>18</sup> et possèdent un suffixe spécifique de leur origine (*Figure 7*) :

- Les Ac murins développés en 1975 portent le suffixe « -momab » ;
- Les Ac chimériques homme/souris développés en 1984 et constitués de domaines variables murins et de domaines constants humains portent le suffixe « -ximab » ;
- Les Ac humanisés développés entre 1988 et 1991 constitués d'une immunoglobuline (Ig) humaine possédant uniquement les parties hypervariables murines (CDR<sup>19</sup>) sont identifiés par le suffixe « -zumab » ;
- Les Ac entièrement humains développés à partir de 1994 développés grâce à la technologie d'expression des gènes des Ig humaines dans les phages portent le suffixe « -mumab » (23).



*Figure 7 : Les différents types d'AcMo de synthèse (23)*

## a.2- Relation structure-activité

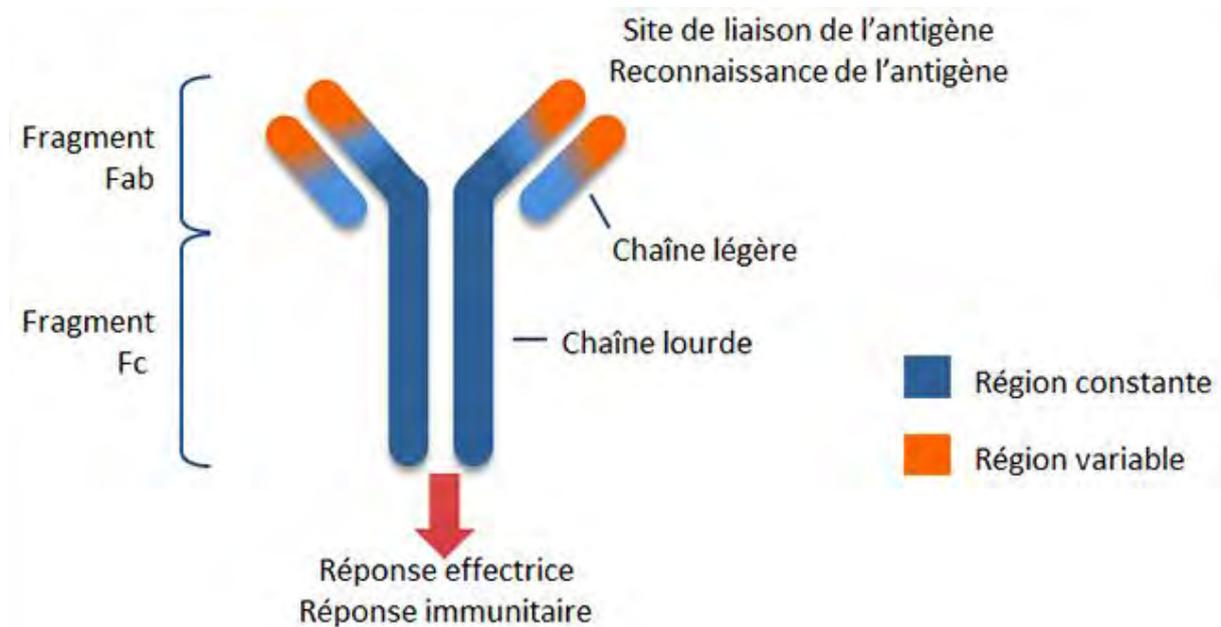
Les Ac sont des protéines très complexes et de haut poids moléculaire ayant une structure bien particulière qui leur confère une fonction. La plupart des AcMo thérapeutiques actuellement sur le marché sont des IgG. Ils sont composés de deux

<sup>17</sup> Dénomination Commune Internationale

<sup>18</sup> Monoclonal AntiBody

<sup>19</sup> Complementarity Determining Regions

fragments variables Fab<sup>20</sup> pouvant lier l'antigène (un anticorps peut donc lier deux antigènes) et d'un fragment constant Fc<sup>21</sup> responsable des propriétés immunologiques effectrices et des propriétés pharmacocinétiques des AcMo. Les IgG sont constituées de deux chaînes légères (L) et de deux chaînes lourdes (H) reliées entre elles par des ponts disulfures. Au sein d'une même sous-classe d'Ig chez un individu le fragment Fc ne varie pas. En revanche les fragments Fab présentent une variabilité très importante. A leur extrémité se trouvent des domaines variables (VH et VL), qui portent chacun 3 boucles CDR, dont l'association constitue le site de reconnaissance de l'épitope sur l'antigène (27) (*Figure 8*).



**Figure 8 :** Représentation schématique de la structure d'une IgG (27)

### a.3- Mécanisme d'action

Actuellement, plusieurs AcMo sont utilisés en oncologie et agissent sur des cibles de localisation extracellulaire en bloquant les propriétés fonctionnelles d'un ligand du milieu extracellulaire ou de son récepteur transmembranaire (24).

Ils peuvent être dirigés :

- Contre le ligand circulant, empêchant ainsi sa fixation au récepteur (Par exemple : le bévacizumab, Ac anti-VEGF) ;

<sup>20</sup> Fragment Antigen Binding

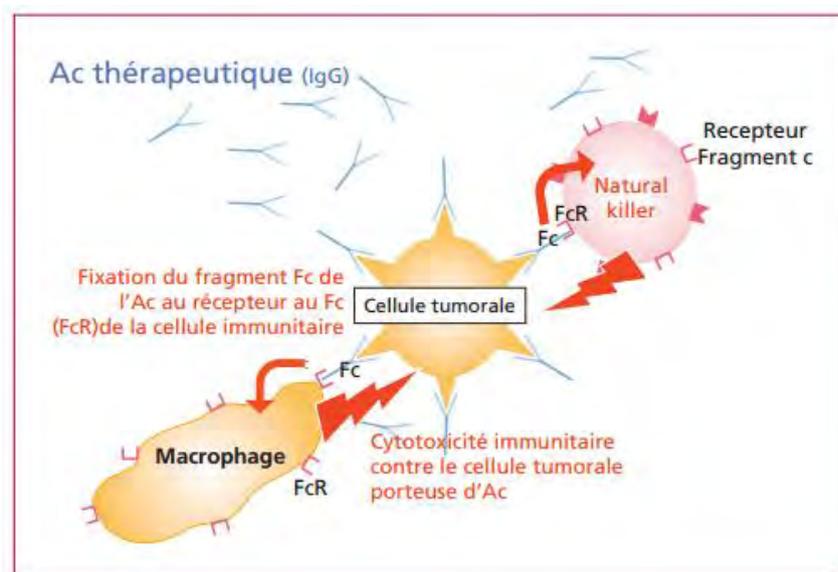
<sup>21</sup> Fragment Cristallisable

- Contre la partie extracellulaire d'un récepteur trans-membranaire (Par exemple : le Trastuzumab, Ac anti-HER2<sup>22</sup>).

Les AcMo qui se fixent sur des récepteurs membranaires de la cellule tumorale peuvent agir par deux mécanismes :

- Un mécanisme « actif », à la base du choix de la cible : blocage d'une voie de signalisation ayant une fonction biologique fortement promotrice au sein de la cellule tumorale ;

- Un mécanisme « passif », par réaction cytotoxique (contre la cellule tumorale recouverte par les Ac) exercée par des cellules de l'immunité innée (en particulier les cellules NK<sup>23</sup>, les monocytes), notamment par la réaction de type ADCC<sup>24</sup>(24) (Figure 9).



**Figure 9 :** Réaction de type ADCC (mode d'action « passif » des Ac par mise en jeu de la cytotoxicité immunitaire) (24)

## b- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

### b.1- Définition

La famille de plus en plus vaste des inhibiteurs de tyrosine kinase est en très forte croissance tant en ce qui concerne le nombre de molécules disponibles en AMM ou en essai thérapeutique que celui de patients traités.

<sup>22</sup> Human Epidermal growth factor Receptor 2

<sup>23</sup> Natural Killer

<sup>24</sup> Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity

Ce sont des molécules de synthèse hétérocycliques, de faible poids moléculaire interférant avec des cibles moléculaires spécifiquement dérégulées dans les cellules cancéreuses. Ces cibles sont principalement exprimées par les cellules tumorales, mais d'autres peuvent également être exprimées par les cellules endothéliales vasculaires formant les néovaisseaux irriguant les tumeurs (26). Les ITK utilisés en thérapeutique sont reconnaissables par leur DCI se terminant en « -nib ».

Le développement des ITK s'est réalisé autour de l'imatinib, une molécule révolutionnaire qui a été spécifiquement élaborée pour cibler la protéine de fusion BCR-ABL exprimée dans la LMCPH+ (Leucémie myéloïde chronique). BCR-ABL n'étant produite que dans les cellules leucémiques, l'imatinib a été décrit comme ciblant spécifiquement les cellules tumorales (24).

Le principal avantage des ITK réside dans leur mode d'administration car ils sont administrés par voie orale. Les ITK peuvent être associés à la chimiothérapie, la radiothérapie, ou encore en combinaison avec d'autres ITK. Contrairement aux AcMo, la majorité des ITK n'est pas spécifique d'une unique cible mais comporte un spectre d'inhibition plus ou moins large.

### b.2- Mode d'action des ITK

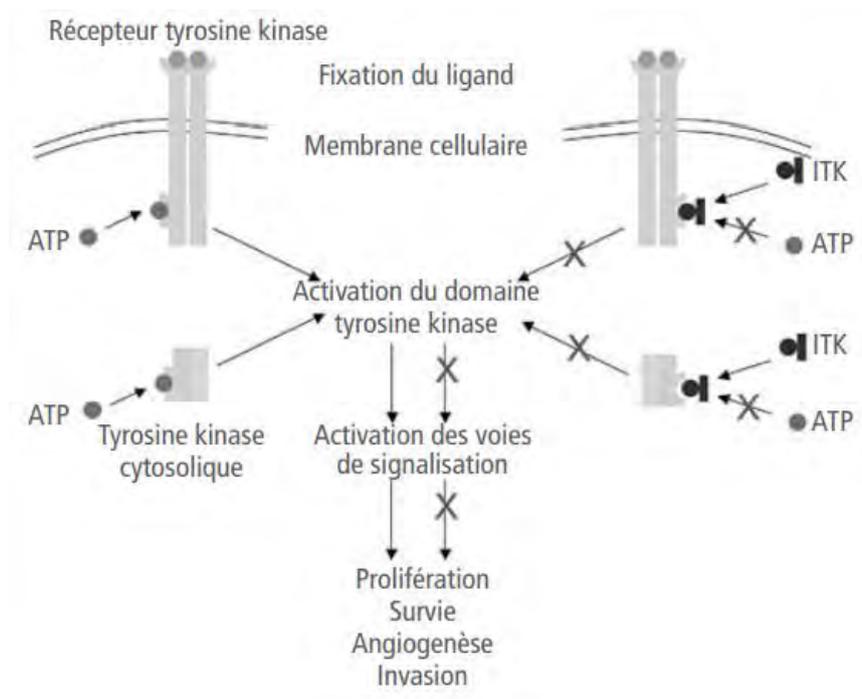
Comme leur nom l'indique, les ITK agissent en inhibant les protéines à activité tyrosines kinases, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine cytosolique impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur.

Les tyrosines kinases sont des enzymes qui assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers un résidu tyrosine d'une protéine effectrice (25).

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. À l'intérieur de la cellule, d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle essentiel dans la transduction du signal. Elles sont impliquées dans de nombreux processus de régulation cellulaire. La dérégulation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires, dans les cellules tumorales leur confère des

avantages prolifératifs, de survie, d'angiogenèse et migratoire. Parallèlement à l'activation de ces enzymes par l'intermédiaire de facteurs de croissance, l'autoactivation des tyrosine kinases liées à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse est un phénomène fréquemment observé. L'ensemble de ces éléments justifie le fait que le développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase fasse l'objet d'efforts intenses en pharmacologie anticancéreuse (25).

Les ITK traversent la membrane plasmique des cellules, par diffusion passive ou par l'intermédiaire de transporteurs, puis se fixent sur les tyrosine kinases de manière compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP bloquant ainsi leur activation et donc la phosphorylation de leurs cibles. De ce fait, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (Figure 10) (26).



**Figure 10 :** Mécanisme d'action des ITK (26)

Les principales cibles ayant abouti au développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont BCR-ABL, les récepteurs de la famille de l'EGFR, les récepteurs au platelet derived growth factor (PDGFR) et au VEGFR.

#### 4- Quelques exemples de cibles

Dans cette partie, je vais illustrer mes propos par des exemples de cibles jouant un rôle clé dans les fonctions cellulaires des tissus de la peau.

##### a- EGFR

L'EGFR fut le premier récepteur à tyrosine kinase caractérisé, ainsi que l'un des premiers proto-oncogènes identifiés (31). Il exerce un rôle physiologique préférentiel dans le développement des tissus d'origine épithéliale. Son activation a pour conséquences une augmentation de la prolifération cellulaire et de la motilité cellulaire ainsi qu'une diminution de l'apoptose (32). EGFR joue également un rôle dans le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse, dans la régulation des métalloprotéases matricielles, du VEGF-A et probablement un rôle dans le maintien des cellules souches, ainsi que dans les phénomènes d'angiogenèse tumorale (32). En clinique, la surexpression d'EGFR est associée à un pronostic péjoratif ainsi qu'à un risque accru de métastases (33).

L'EGFR non activé existe à l'état monomérique. Lorsqu'un ligand se lie et l'active, il subit un changement conformationnel pour former un dimère avec un autre récepteur de son environnement. Il peut y avoir alors homodimérisation, c'est-à-dire liaison avec un autre récepteur identique ou hétérodimérisation, avec un autre type de récepteur. La dimérisation du récepteur déclenche la transphosphorylation de la zone enzymatique intracellulaire (34). Les tyrosines kinases transfèrent alors des groupements phosphates de l'ATP à des résidus tyrosines environnants. Ces nouvelles tyrosines phosphorylées du récepteur vont favoriser le recrutement puis la phosphorylation de plusieurs autres substrats ou molécules cytoplasmiques impliquées dans les voies de signalisation associées à l'EGFR. Ces principales voies sont la voie des MAP kinase<sup>25</sup> et la voie de la PI3 kinase<sup>26</sup>, toutes deux impliquées dans la prolifération, la migration, l'adhésion, la différenciation cellulaire ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogénèse (*Figure 11*) (35).

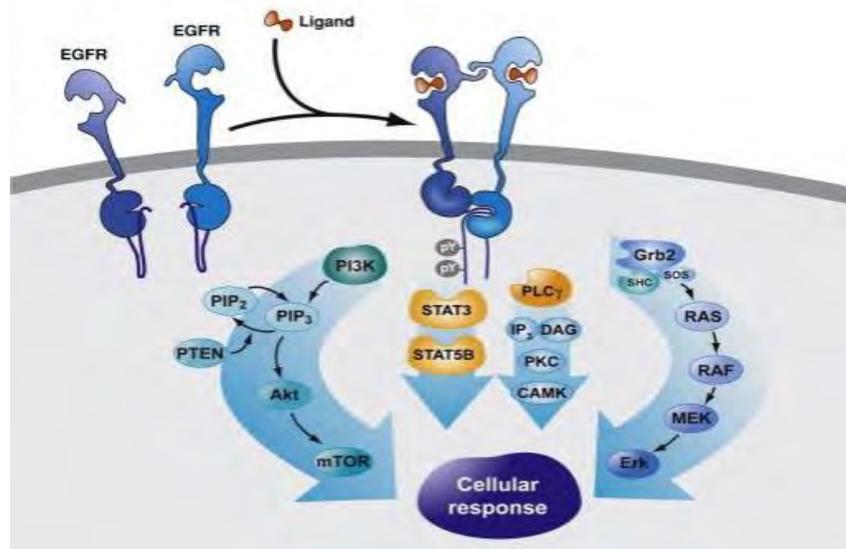
Une fois activé, le récepteur et son ligand subissent une endocytose puis une dégradation par des enzymes lysosomales (33).

---

<sup>25</sup> Mitogen-Activated Protein Kinase

<sup>26</sup> Phosphatidyl-Inositol-3 kinase

Considérant son importance majeure dans l'oncogénèse, ainsi que sa fréquence de surexpression dans de nombreux types tumoraux, ce récepteur constitue une cible thérapeutique de choix (35).



**Figure 11** : Voie de signalisation de l'EGFR (35)

Les principaux inhibiteurs de l'EGFR sont représentés dans le *Tableau 1*.

<b>Inhibiteurs de l'EGFR</b>		
<b>Molécules</b>	<b>Mécanismes d'action</b>	<b>Cibles thérapeutiques</b>
Cétuximab	Anticorps monoclonal	EGFR (HER1)
Erlotinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	EGFR
Géfitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	EGFR
Panitumumab	Anticorps monoclonal	EGFR
Lapatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	EGFR et HER2
Afatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	EGFR, HER2, HER 3, HER 4
Trastuzumab	Anticorps monoclonal	HER2
Pertuzumab	Anticorps monoclonal	EGFR, HER2, HER 3, HER 4
Vandétanib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR2, EGFR, RET

**Tableau 1** : Les inhibiteurs de l'EGFR

b- Cibles à activité angiogénique : VEGF, VEGFR, PDGFR

L'angiogénèse correspond à « l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant ». Ce mécanisme physiologique complexe se déroule

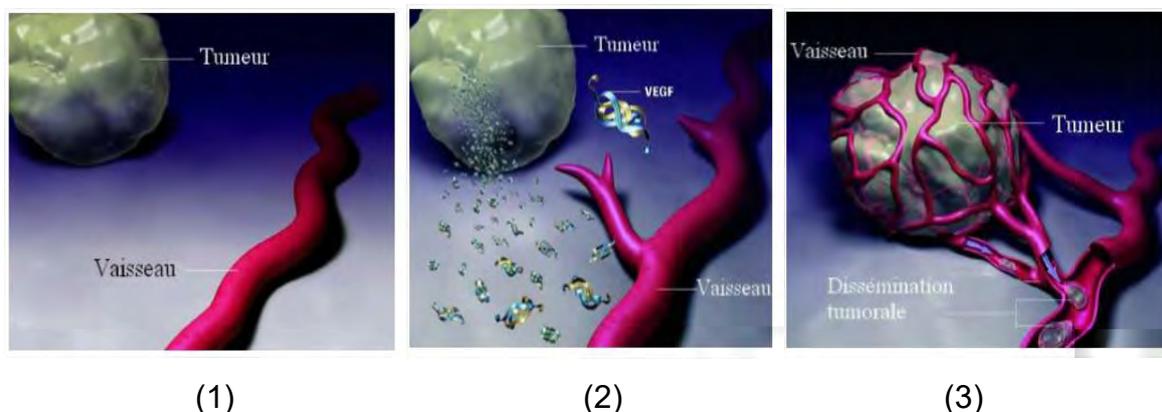
notamment au cours de l'embryogénèse, du cycle menstruel chez la femme, ou encore, lors des processus de réparations cellulaires, par exemple, lors de la cicatrisation d'une plaie. Celui-ci est ensuite quasiment inexistant, excepté dans certaines situations pathologiques (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, rétinopathie diabétique, ...) ou tumorales (36).

En 1971, Folkman est le premier à concevoir que la néo-angiogénèse est un phénomène majeur dans l'oncogénèse, l'invasion cellulaire et la dissémination métastatique. En effet, comme n'importe quelle cellule de l'organisme, les cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et d'oxygène pour leur croissance.

D'un point de vue schématique, le phénomène de carcinogénèse comporte deux grandes phases :

- La phase dormante, au cours de laquelle la vascularisation physiologique suffit à alimenter la tumeur en oxygène et en nutriments par diffusion passive, aucun nouveau vaisseau ne se forme : la tumeur est avasculaire (*Figure 12-1*) ;

- La phase vasculaire, déclenchée par le « switch angiogénique ». Sous l'effet de divers stimuli, dont probablement l'hypoxie cellulaire, l'équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques est rompu en faveur des facteurs pro-angiogéniques (*Figure 12-2*). Ce phénomène de « switch » est indispensable à l'apparition d'un cancer invasif. A partir de ce stade-là, la cellule tumorale exprime massivement les facteurs pro-angiogéniques, ce qui se traduit par une stimulation permanente de l'angiogénèse pathologique (*Figure 12-3*). L'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs *via* les néo-vaisseaux permet ainsi la croissance cellulaire, la progression tumorale et le développement de métastases dans l'organisme (28).



**Figure 12** : Les stades de l'angiogénèse : (1) Phase avasculaire, (2) Switch angiogénique et (3) Phase vasculaire (28)

Les néo-vaisseaux formés lors de l'angiogenèse tumorale présentent de nombreuses anomalies du fait de leur rapide construction. Ils sont immatures, instables et forment un réseau vasculaire anarchique hémorragique (37).

Dans 60% des tumeurs, une surexpression du VEGF<sup>27</sup> est observée et pourrait être associée à un certain nombre de facteurs pronostiques négatifs, tels que (37) :

- L'augmentation de la taille de la tumeur primitive,
- Le développement de métastases à distance,
- Une progression de la tumeur et d'éventuelles rechutes,
- Une faible réponse à la chimiothérapie,
- Une diminution de la survie globale.

Il existe 5 glycoprotéines appartenant à la famille du VEGF, allant du VEGF A à E, principalement synthétisées par la cellule tumorale elle-même ou par les cellules du micro-environnement. Il existe 3 récepteurs membranaires au VEGF, à activité tyrosine kinase, VEGFR 1 à 3. Ces récepteurs sont principalement situés sur la membrane des cellules endothéliales, mais il a été montré qu'ils peuvent aussi être présents sur la membrane des cellules tumorales (29). La fixation d'un ligand, principalement le VEGFA, sur son récepteur membranaire entraîne sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de liaison à l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur. Cela entraîne, au niveau de la cellule endothéliale, une cascade de phosphorylation menant à des signaux de prolifération, de migration, d'inhibition de l'apoptose, et d'augmentation de la perméabilité de l'endothélium, ainsi qu'à une chémo-attraction de cellules immunitaires, et de précurseurs endothéliaux (30).

Le PDGFR<sup>28</sup> en recrutant des cellules nécessaires à la maturation des vaisseaux agit en synergie avec le VEGFR. D'autres facteurs comme le FGF<sup>29</sup> et l'angiopoïétine, sont impliqués dans les mécanismes complexes de l'angiogenèse (38).

---

<sup>27</sup> Vascular Endothelial Growth Factor

<sup>28</sup> Platelet Derived Growth Factor Receptor

<sup>29</sup> Fibroblast Growth Factor

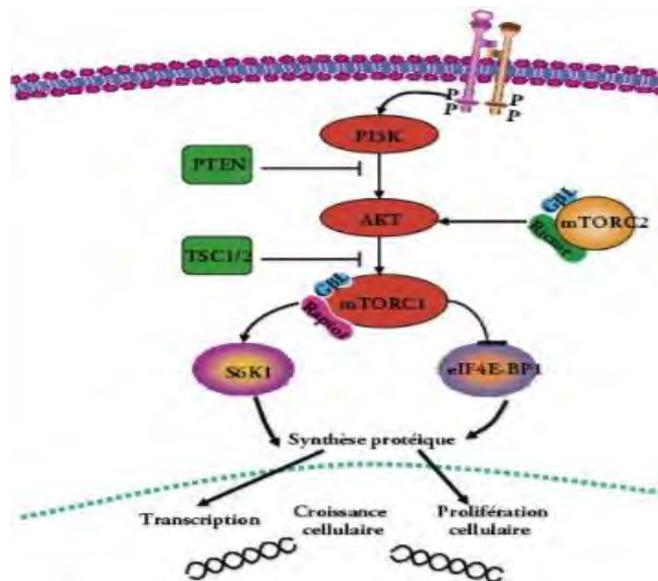
Les molécules de thérapie ciblée à activité antiangiogénique sont présentées dans le *Tableau 2*.

<b>Molécules à activité antiangiogénique</b>		
<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Cibles thérapeutiques</b>
Bévacizumab	Anticorps monoclonal	VEGF-A
Sunitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 1-3 ; PDGFR ; c-kit ; RET ; FLT3 ; CSF-1R
Sorafénib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 1-3 ; PDGFR ; c-kit ; RAF ; RET
Axitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 1-3 ; PDGFR ; c-kit
Pazopanib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 1-3 ; PDGFR ; c-kit ; RAF 1 ; BRAF ; RET
Régorafénib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 1-3 ; PDGFR
Vandétanib	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR 2 ; EGFR ; RET

*Tableau 2 : Les molécules de thérapie ciblée avec une activité antiangiogénique*

### c- m-TOR

La protéine m-TOR<sup>30</sup> est une serine-thréonine kinase cytoplasmique ubiquitaire impliquée dans la voie de signalisation PI3K/AKT/m-TOR (*Figure 13*). Cette voie de signalisation intracellulaire est impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse (39).



*Figure 13 : Schéma de la voie PI3K/AKT/Mtor (39)*

<sup>30</sup> Mammalian Target Of Rapamycine

Etant au cœur d'une cascade de signalisation complexe, son inhibition permet de stopper les processus de prolifération suractivés par la mutation de protéines agissant en amont (40).

Le Temsirolimus (administré par voie intraveineuse) et l'Évérolimus (administré par voie orale) sont deux inhibiteurs de m-Tor (*Tableau 3*).

<b>Inhibiteurs de mTOR</b>		
<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Cibles thérapeutiques</b>
Temsirolimus	Inhibiteur sérine thréonine kinase	mTOR
Évérolimus	Inhibiteur sérine thréonine kinase	mTOR

*Tableau 3 : Les inhibiteurs de m-Tor (40)*

d- Autres molécules de thérapie ciblée

Les autres molécules de thérapie ciblée pouvant être retrouvées à l'officine sont présentées dans le *Tableau 4*.

<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Cibles thérapeutiques</b>
<b>Inhibiteurs BRAF</b>		
Vémurafénib	Inhibiteur sérine thréonine kinase	BRAF
Dabrafénib	Inhibiteur sérine thréonine kinase	BRAF
Régorafénib	Inhibiteur sérine thréonine kinase	BRAF, VEGFR1-3, PDGFR, c-kit, RAF1, RET, p38, MAPK, RET
<b>Inhibiteurs MEK</b>		
Sélumétinib	Inhibiteur tyrosine kinase	MEK1 et MEK2
Tramétinib	Inhibiteur tyrosine kinase	MEK1 et MEK2
Cobemétinib	Inhibiteur tyrosine kinase	MEK1 et MEK2
<b>Inhibiteur BCR-ABL</b>		
Imatinib	Inhibiteur tyrosine kinase	BCR-ABL, c-kit, PDGFR
Dasatinib	Inhibiteur tyrosine kinase	BCR-ABL, c-kit, PDGFR, SRC
Nilotinib	Inhibiteur tyrosine kinase	BCR-ABL, c-kit, PDGFR
Bosutinib	Inhibiteur tyrosine kinase	BCR-ABL, c-kit, PRGFR

*Tableau 4 : Autres molécules de thérapie ciblée retrouvées à l'officine*

## **PARTIE II : Principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées anticancéreuses et leur prise en charge à l'officine**

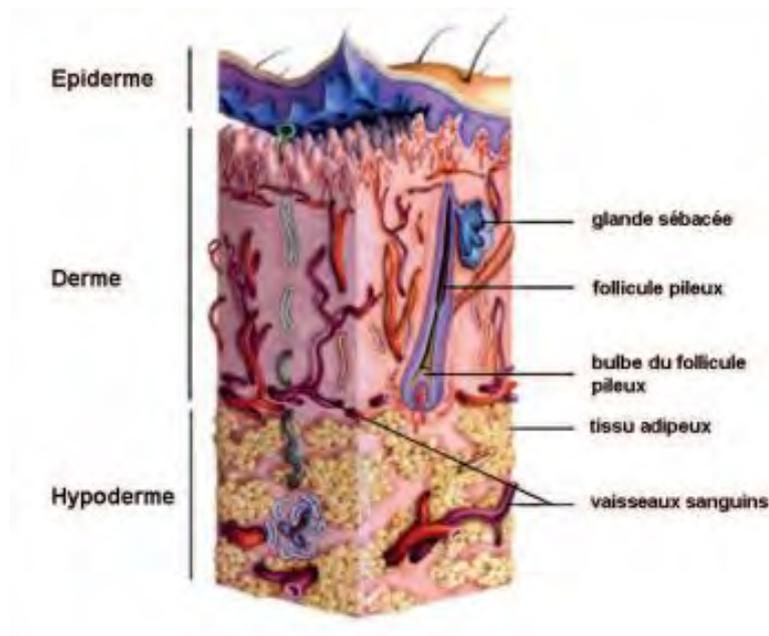
### I- La toxicité cutanée des thérapies ciblées

#### 1- La peau et ses annexes

##### a- Introduction

La peau constitue l'enveloppe du corps humain, elle représente 1/3 du poids de l'organisme et près de 2m<sup>2</sup> de surface chez l'adulte, ce qui en fait l'organe le plus lourd et le plus étendu. Elle joue plusieurs rôles fondamentaux dont celui de protection vis-à-vis de l'extérieur (chocs, pollution, microbes, ultra-violets, ...), de régulation thermique, de synthèse hormonale (Vitamine D,...) et comprend une fonction immunitaire et psychosociale.

Sa structure est complexe et se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (*Figure 14*). Les annexes cutanées comprennent d'une part les phanères (poils et ongles) et d'autre part les glandes sébacées et les glandes sudoripares (41).



**Figure 14 :** Structure de la peau : l'épiderme, le derme, l'hypoderme (41)

## b- L'épiderme

L'épiderme est une couche mince superficielle non vascularisée, constituée essentiellement par les kératinocytes. Il assure plusieurs fonctions :

- Protection contre les agressions extérieures (substances chimiques, agents microbiens, allergènes, ...)
- Fonction de barrière et d'échanges entre le milieu extérieur et intérieur ;
- Protection contre le soleil grâce aux mélanocytes ;
- Protection immunologique grâce aux cellules de Langherans.

L'épiderme est constitué à 90% de kératinocytes qui se présentent en 4 couches cohésives superposées. Ces couches marquent l'évolution morphologique des kératinocytes à travers le processus de kératinisation :

- **Couche basale** : couche unique de cellules cylindriques (parmi lesquelles on trouve les cellules souches de l'épiderme) reposant sur la membrane basale et qui donnent naissance à celles qui occupent les couches supérieures. Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceau dans leur cytoplasme.

- **Couche épineuse** : 4 à 6 rangées de cellules superposées qui s'aplatissent progressivement en remontant vers la surface. Le nombre de tonofilaments augmente. Les cellules sont attachées par des structures protéiques spécifiques, les desmosomes, qui donnent un aspect épineux.

- **Couche granuleuse** : 3 à 4 strates de cellules compactées. Le noyau commence à dégénérer et les organites à disparaître. L'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme est à l'origine du nom de cette couche. Il contient des kératinosomes qui seront déversés dans l'espace extracellulaire, participant ainsi à la constitution du ciment intercellulaire. Constitué principalement de cholestérol, acides gras libres et de céramides, ce dernier permet d'assurer une fonction de barrière efficace et participe à la régulation de la perméabilité épidermique.

- **Couche cornée** : les kératinocytes sont complètement aplatis, ils ont perdu leur noyau et leurs organites, seules restent dans le cytoplasme des fibres de kératine. Ces cellules apoptotiques sont considérées comme mortes : on parle de « cornéocytes » (4 à 20 couches). Cette couche superficielle desquame physiologiquement.

La migration des kératinocytes de la couche basale à la couche cornée se fait normalement en 3 à 4 semaines (41).

Les autres cellules retrouvées dans l'épiderme sont :

- **Les mélanocytes** qui assurent la fonction fondamentale de photoprotection des kératinocytes voisins et sont à l'origine de la coloration de la peau par la synthèse de mélanine ;
- **Les cellules de Langherans** dans la couche épineuse qui assurent une fonction de sentinelle immunologique indispensable contre les agressions extérieures.

#### c- La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. De l'épiderme vers le derme, elle comprend :

- La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme,
- La lamina lucida claire aux électrons,
- La lamina densa dense aux électrons.

Elle présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme (41).

#### d- Le derme

Le derme est un tissu conjonctivo-élastique qui assure des fonctions tout à fait indispensables : soutien (consistance de la peau), métabolique (vaisseaux sanguins), défense (macrophages et cellules dendritiques), réparation (processus de cicatrisation). Il contient également les annexes de la peau (poils, glandes sébacées, glandes sudoripares) (42).

Les fibroblastes représentent les principales cellules du derme. Ils synthétisent entre autres le collagène et l'élastine qui donnent respectivement à la peau sa résistance et son élasticité (41).

#### e- L'hypoderme

L'hypoderme est rattaché à la partie profonde du derme par des extensions de fibres élastiques et de collagène, qui entourent les lobules adipeux formés par les adipocytes. Ce tissu adipeux hypodermique constitue la principale réserve énergétique de l'organisme en stockant les lipides et confère un pouvoir isolant thermique et mécanique à l'hypoderme. Il sert également d'interface entre le derme et les structures mobiles situées en dessous de celui-ci, comme les muscles et les tendons (41).

#### f- Les annexes de la peau

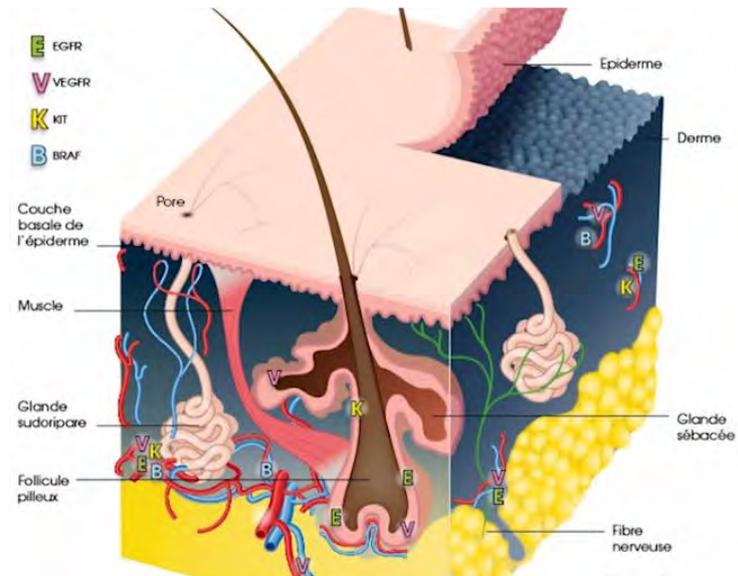
Les follicules pileux, à l'origine des poils, correspondent à l'invagination de l'épiderme se prolongeant jusqu'au derme profond. A la base de ceux-ci s'abouchent les glandes sébacées qui sécrètent le sébum. Tandis que les glandes sudoripares permettent le phénomène de transpiration. La sueur et le sébum forment le film hydrolipidique à la surface de l'épiderme (41).

#### 2- Mécanisme d'induction de toxicité cutanée par les thérapies ciblées

Comme évoqué dans la première partie, les thérapies ciblées permettent de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses et d'améliorer le profil de sécurité par rapport aux chimiothérapies conventionnelles. Bien que ces nouvelles molécules présentent une grande efficacité et soient de manière générale mieux tolérées que les chimiothérapies du fait de leur action spécifique des cellules cancéreuses, elles ne sont pourtant pas dépourvues d'effets indésirables, notamment dermatologiques. En effet, les complications cutané-muqueuses des thérapies ciblées sont nombreuses et fréquentes, et leur prévalence va encore s'accroître en raison du développement rapide de nouvelles molécules utilisées de plus en plus tôt dans la maladie. On considère que 80% des patients traités par thérapie ciblée seront atteints de toxicité cutanée.

#### a- Les récepteurs des thérapies ciblées au niveau cutané

La peau exprime de manière physiologique au niveau de l'épiderme, du derme, et des annexes de la peau (cheveux, poils, ongles), un certain nombre de récepteurs qui sont la cible des thérapies ciblées anticancéreuses tels que l'EGFR ou encore le VEGFR. On retrouve également au niveau cutané des voies de signalisation qui sont bloquées ou activées par ces thérapies. Or, ces récepteurs et voies de signalisation jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie cutanée. Donc tout traitement inhibant ces cibles dans le cadre d'une action antitumorale, l'inhibera de façon corolaire au niveau de la peau, ce qui va être à l'origine d'une toxicité cutanée particulière (*Figure 15*) (43).



**Figure 15** : Les récepteurs et voies de signalisations des thérapies ciblées dans la peau (83)

Comme le montre la figure 15, l'EGFR, le VEGFR, c-kit et BRAF sont retrouvés physiologiquement de manière importante dans la peau et ses annexes.

#### b- Mécanisme de toxicité des anti-EGFR

Les effets dermatologiques indésirables liés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR sont très fréquents : plus de la moitié des patients traités sont concernés. Ces réactions sont le reflet de la fonction des récepteurs à l'EGF sur l'épiderme, les follicules pileux et le tissu péri-unguéal. L'inhibition des récepteurs de l'EGF sur ces sites entraîne une prolifération, une différenciation et une migration anormale des cellules cibles.

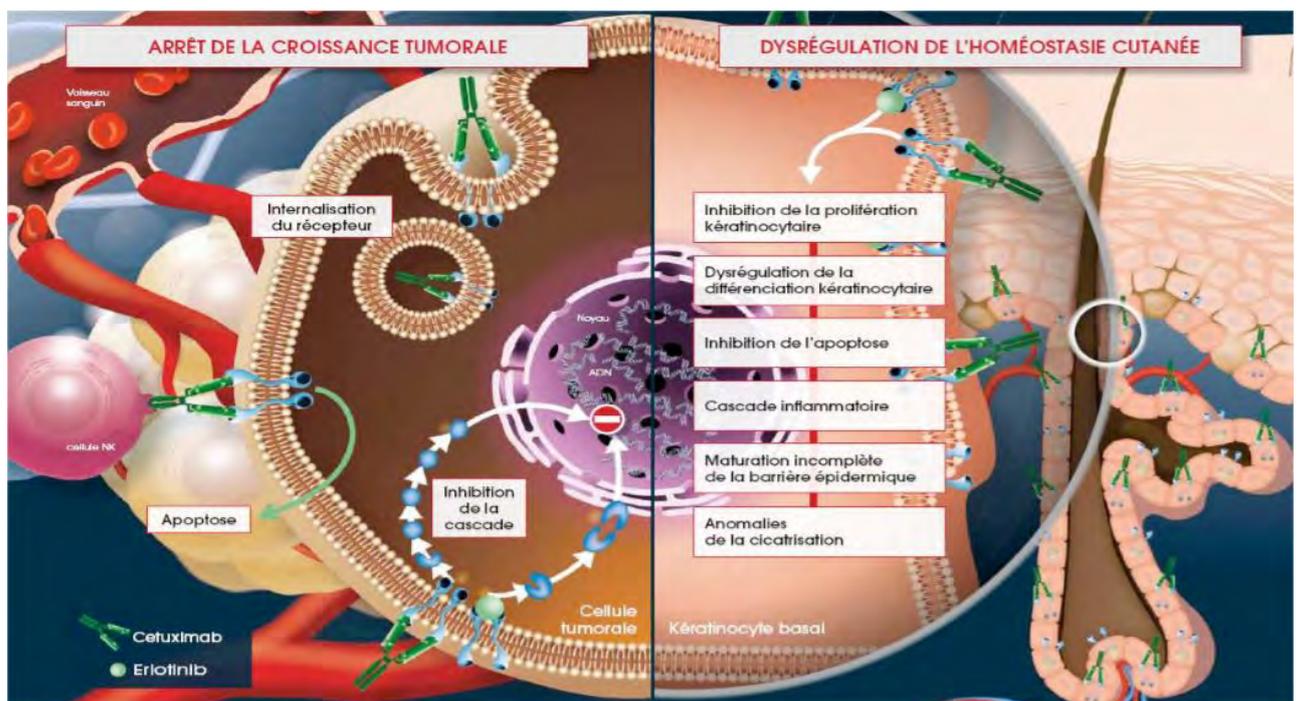
Les anti-EGFR sont des molécules proposées pour le traitement des carcinomes digestifs et ORL<sup>31</sup> métastatiques mais aussi pulmonaires et pancréatiques. Ces molécules agissent soit en bloquant le récepteur membranaire à l'EGF par des anticorps monoclonaux (cétuximab et panitumumab), soit en inhibant la voie de signalisation intracellulaire en aval du récepteur par des inhibiteurs de tyrosine kinases (erlotinib, gefitinib et lapatinib) (Figure 16). Le blocage de l'EGFR entraîne un arrêt de croissance et une apoptose des cellules qui en dépendent par une inhibition du cycle faisant intervenir entre autres le MAPK et le PI3K. Les récepteurs de l'EGF sont primitivement exprimés dans les kératinocytes indifférenciés des couches basales

<sup>31</sup> Oto-Rhino-Laryngologie

et suprabasales de l'épiderme et des couches externes du follicule pileux. Leur expression disparaît quand les kératinocytes quittent la couche basale, moment où ils cessent de proliférer et où commence leur différenciation. L'inhibition de l'EGFR dans les kératinocytes de la couche basale entraîne l'arrêt de leur croissance et une accélération de leur différenciation. Cela entraîne la libération de substances recrutant les cellules inflammatoires, dont les lymphocytes, qui vont libérer des enzymes entraînant apoptose et dégâts tissulaires, avec pour corollaire un amincissement de l'épiderme et notamment de la couche cornée (26). Le niveau de l'apoptose est ainsi augmenté de 5 fois entre le 4e et le 12e jour, période d'apparition des premières éruptions liées au traitement.

Certains effets sont très fréquents, d'autres plus anecdotiques. On observe des folliculites acnéiformes chez 50 à 70% des patients traités, une xérose cutanée dans 15 à 35% des cas, des paronychies dans 10 à 20% des cas et des modifications des phanères dans 10 à 20% des cas également (26).

Les anti-EGFR ont donc une action thérapeutique anti-tumorale mais ils dysrégulent également la prolifération de l'épiderme de par leur action sur le kératinocyte à l'origine des effets secondaires tels que l'éruption cutanée acnéiforme ou encore la sécheresse cutanée.



**Figure 16 :** Les mécanismes de toxicités cutanées des inhibiteurs des EGFR (83)

### 3- Place du pharmacien dans la prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées

La mise sur le marché des thérapies ciblées par voie orale, en plein essor actuellement, a permis d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer. Elles diminuent les contraintes liées à la chimiothérapie : traitement à domicile, administration par voie orale, maintien d'une autonomie et d'un lien social, moins de déplacements à l'hôpital, .... Ces thérapies, qui représentent l'avenir du traitement médicamenteux anticancéreux, sortent de plus en plus rapidement de la réserve hospitalière pour se retrouver directement en officine. Cela permet un désengorgement des hospitalisations de jour et de ce fait conduit à une diminution des dépenses hospitalières. Les pharmaciens seront donc plus souvent amenés à rencontrer ce type de traitement dans leur pratique officinale au cours des prochaines années. Toutefois, ces molécules restent peu connues des pharmaciens d'officine car elles sont récentes et peu prescrites.

La prise en charge des patients sous thérapie ciblée anticancéreuse est complexe car elle comprend de nombreux intervenants hospitaliers et libéraux (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues, ...). Sa qualité et son efficacité dépend donc de la formation de chacun d'entre eux. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de proximité et spécialiste du médicament, doit être à même de gérer l'utilisation de ces traitements et leurs risques, dont la toxicité cutanée.

Longtemps occultés par les oncologues, car considérés comme des effets indésirables mineurs, la prise en charge de la toxicité cutanée prend aujourd'hui de plus en plus de place. Ces manifestations dermatologiques, parfois stigmatisantes, sont de plus en plus rapportées par les patients et peuvent être limitantes en termes de posologie et de poursuite de la thérapeutique. Cela amène à de fréquents soucis d'observance pouvant être à l'origine de l'arrêt du traitement. De plus, ces effets indésirables dermatologiques sont d'autant plus gênants qu'ils sont visibles. Ils atteignent l'image de soi, altèrent la qualité de vie et ont un retentissement psycho-social très important sur le patient. D'où la nécessité d'assurer une prise en charge de ce type d'effets indésirables.

Le pharmacien est un intermédiaire privilégié entre le médecin et le patient. Il peut s'avérer indispensable dans la prise en charge ambulatoire des effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées. En effet, le pharmacien représente bien souvent la principale interface de ces patients sur le plan dermatologique, qui sortent de l'hôpital pour aller directement chercher leur traitement en officine. Le pharmacien est ainsi le premier relais de l'hôpital vers la ville et assure la continuité des soins.

Le pharmacien dispose de nombreux atouts pour devenir un acteur majeur dans la prise en charge de cette toxicité cutanée. Tout d'abord, sa proximité géographique le rend facilement accessible. Il est le seul professionnel de santé disponible sans prise de rendez-vous. Pour cela, le patient se rend bien souvent en premier chez le pharmacien avant d'aller consulter le dermatologue ou l'oncologue, afin d'avoir des conseils suite à l'apparition d'effets indésirables cutanés. Le rôle du pharmacien est alors de reconnaître l'effet indésirable, d'évaluer sa gravité, d'apporter des conseils au patient et éventuellement de l'orienter vers un médecin lorsque la situation l'exige. De plus, le pharmacien est un véritable confident auquel le patient exprime ses inquiétudes, ses difficultés liées à la maladie et à son traitement. Ses qualités d'écoute et sa disponibilité sont recherchées par le patient. Lors de la consultation médicale, l'attention du médecin est davantage portée vers la maladie et les enjeux du traitement plutôt que vers la prévention des effets indésirables et les conseils associés. Lorsque le patient arrive à l'officine il peut se sentir désorienté et compte sur son pharmacien pour répondre à certaines questions et lui apporter des explications supplémentaires.

Afin d'améliorer l'accompagnement du patient au quotidien, il paraît donc intéressant pour les pharmaciens d'apprendre à reconnaître ces symptômes dermatologiques, leur origine, de savoir les prendre en charge, et de savoir conseiller les patients afin de restreindre l'impact sur leur qualité de vie et d'améliorer l'observance. Le pharmacien doit donc être suffisamment formé pour accompagner, avertir, prévenir et rassurer le patient.

## II- Les principaux effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées

### 1- Introduction

La toxicité cutanée des thérapies ciblées suscite de plus en plus de questionnements, en raison d'une part de leur fréquence d'apparition, d'autre part de leur sémiologie qui se distingue de celle plus classiquement rencontrée avec la chimiothérapie conventionnelle, mais aussi en raison de leur sévérité qui semblerait avoir plus d'impact sur la qualité de vie des patients.

Contrairement à la chimiothérapie classique, cette toxicité est spécifique du type de thérapie ciblée et de ce fait va entraîner un symptôme dermatologique particulier. Ainsi on ne parle plus d' « effet indésirable » mais d' « effet attendu » au traitement. Il est alors de ce fait possible de prévenir la survenue de ces effets en fonction de la molécule administrée, ce qui facilite l'accompagnement du patient.

Dans cette thèse, je présenterai les effets indésirables dermatologiques les plus fréquemment retrouvés chez les patients sous thérapies ciblées, ainsi que les conseils qui pourront être donnés au patient par le pharmacien d'officine. J'ai focalisé mon attention sur les effets indésirables dermatologiques les plus communs, pouvant être facilement repérables et pris en charge au comptoir :

- Alopecie et modifications des cheveux
- Fissures
- Folliculite acnéiforme
- Mucites
- Paronychies
- Photosensibilité
- Syndrome main-pied
- Xérose

Pour chacun de ces effets indésirables, une fiche récapitulative a été réalisée à destination des pharmaciens afin qu'ils puissent s'en servir comme outil à l'officine (cf. Annexes).

## 2- Alopécie et modification des cheveux

L'alopécie (perte des cheveux et/ou des poils) est avant tout lié à l'utilisation des chimiothérapies, mais est également retrouvée chez les patients sous thérapie ciblée. Elle a un impact psychologique majeur lié à la composante esthétique voire symbolique de la chevelure. D'après une étude publiée en 2012, pour les femmes comme pour les hommes, la perte des cheveux entraîne une dégradation de l'image corporelle, avec un impact psychologique plus important chez les femmes. L'alopécie est de surcroît le stigmate du cancer dans la population générale et est couramment associée à la souffrance et à la maladie.

Avec les thérapies ciblées, l'alopécie est transitoire et rarement totale. On assiste également à des modifications de la texture des cheveux ou à des dépigmentations.

### a- Molécules inductrices

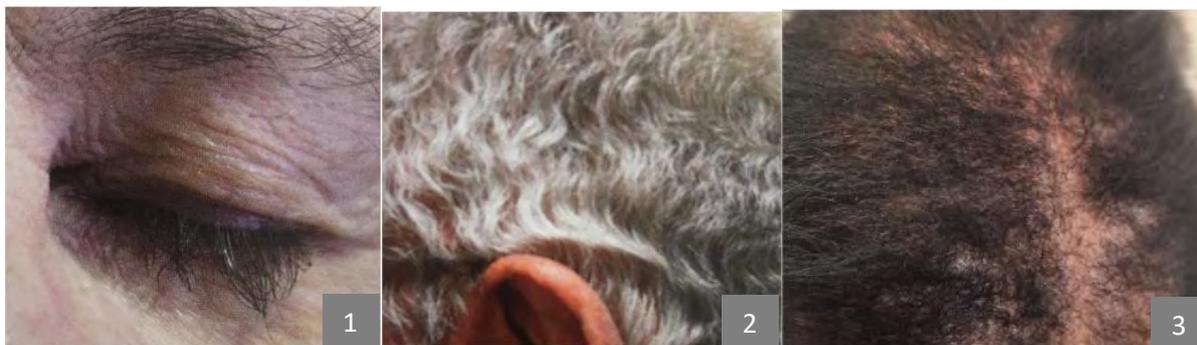
L'alopécie et les modifications des cheveux sont rapportées sous :

- **Anti-EGFR** ou **anti-MEK**: cetuximab, erlotinib, géfitinib, lapatinib, pertuzumab, panitumumab ;
- **Anti-angiogéniques** : sunitinib, pazopanib ;
- **Anti-RAF** : sorafénib, dabrafénib, vémurafénib, régorafénib (44).
- 

### b- Présentation clinique

Avec les thérapies ciblées, on n'observe pas d'alopécie totale ou quasi complète décrite avec les chimiothérapies. Il s'agit le plus souvent d'une alopécie modérée, d'apparition progressive au fil des mois, certains de ces traitements étant prescrits de façon chronique pendant de longs mois ou années. La repousse peut survenir alors que le traitement est poursuivi (notamment avec les inhibiteurs de RAF).

Avec les **anti-EGFR** et les **anti-MEK**, l'alopécie prédomine sur les lobes temporaux et sur le vertex mimant une alopécie androgénique. Les cheveux peuvent prendre un aspect particulier, ils deviennent plus fins, plus secs, plus cassants, plus frisés et difficiles à coiffer (*Figure 17*). On peut assister à une anomalie de la pousse des poils avec une hypertrichose au niveau des sourcils ou du visage (donnant un aspect de duvet inesthétique), une trichomégalie (pousse des cils) ainsi qu'une pousse plus lente de la barbe. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement (45).



**Figure 17 :** 1) Trichomégalie sous anti-EGFR et anti-MEK, 2) Aspect caractéristique des cheveux (secs, frisés cassants) sous anti-EGFR, 3) Alopecie induite par le nilotinib (83)

Avec les **antiangiogéniques** à activité inhibitrice de c-kit (sunitinib, pazopanib), on observe classiquement une dépigmentation des cheveux et des poils chez plus de 50% des patients traités. Une alternance des zones d'hyper/hypo-pigmentation, appelée « signe du drapeau », est très caractéristique lorsque le traitement est pris de façon séquentielle (sunitinib) (Figure 18). Elle symbolise les périodes de traitement et d'arrêt. Cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement.



**Figure 18 :** 1) Dépigmentation des cheveux sous inhibiteurs de c-kit, 2) « Signe du drapeau » sous Sunitinib (83)

Avec les **inhibiteurs de RAF** (sorafénib, vémurafénib), l'alopecie est inconstante, mais la texture des cheveux est toujours modifiée avec des cheveux bouclés et frisés (Figure 19). Contrairement aux molécules anti-EGFR, l'aspect n'est pas toujours inesthétique.



**Figure 19 :** Cheveux plus frisés sous inhibiteur de RAF (83)

### c- Physiopathologie

La physiopathologie n'est décrite que pour les anti-EGFR. Elle semble être directement liée au rôle du récepteur EGFR dans le cycle du cheveu.

Pour rappel, le cycle du cheveu comprend trois phases : phase anagène (cheveux en pousse, dure de 2 à 6 ans, 85% des cheveux), phase catagène (phase transitoire, 1% des cheveux), phase télogène (phase de chute, dure 3 mois, 15% des cheveux). Nous avons environ 100 000 cheveux, et la chute physiologique est de 60 à 100 par jour.

Le récepteur à l'EGF est fortement exprimé dans le follicule pileux, et des études réalisées chez les souris montrent que l'absence d'EGFR fonctionnel au niveau de l'épiderme entraîne un blocage des follicules pileux en phase anagène (phase de croissance) ce qui déclenche une inflammation puis une nécrose des follicules (46).

### d- Conseils et prise en charge

Avant le traitement, le patient devra être informé de la possible survenue de ces effets indésirables. Des **conseils préventifs** peuvent être mis à sa disposition :

- Utiliser un shampooing doux et se laver moins souvent les cheveux ;
- Ne pas brosser ou peigner trop souvent les cheveux, et utiliser une brosse douce ou un peigne à dents espacées ;
- Ne pas faire de défrisage, permanente ou coloration sans l'accord du médecin ;
- Eviter l'utilisation de laque, gel et mousse coiffante ;
- Eviter l'utilisation d'accessoires chauffants (sèche-cheveux, lisseurs, fer à friser) ;
- Se couper les cheveux pour que la perte soit moins visible
- En cas de chute des cils, porter des lunettes de soleil pour protéger les yeux du soleil et de la poussière et utiliser des larmes artificielles pour soulager la sécheresse oculaire (47).

Un **accompagnement esthétique** peut être proposé, avec maquillage médical des sourcils et des cils. Des ouvrages dédiés au soin de l'image pour vivre son cancer détaillent ces méthodes de maquillage. Il existe dans certains hôpitaux des socio-esthéticiennes afin d'aider les patients à avoir une meilleure image d'eux-mêmes.

En cas d'alopecie, l'intérêt d'une **prothèse capillaire** ou d'un **turban** devra systématiquement être évoqué avec les patients. Il s'agit avant tout d'un choix esthétique personnel mais cela permet également de protéger le cuir chevelu du soleil et du froid (47). La Sécurité Sociale prend en charge la prothèse sur prescription du médecin (renouvelable si nécessaire) à hauteur de 125 euros et les complémentaires remboursent la totalité ou une partie du dépassement.

Le seul traitement qui ait démontré un intérêt est le **Minoxidil à 2%**, non pas en prévention de l'alopecie, mais pour accélérer la phase de repousse, en association avec un shampoing fortifiant. La prescription de bitamoprost en application topique (non disponible en Europe) peut être utile pour la chute des cils. Des compléments alimentaires oraux pour fortifier les cheveux peuvent être conseillés.

Dans tous les cas, il faut prendre en considération le **retentissement psychologique** de ces effets indésirables et proposer un accompagnement si besoin. Il est important d'accompagner le patient dans cette épreuve et de le rassurer en lui expliquant que la chute des cheveux est réversible à l'arrêt du traitement.

En cas de non repousse après 6 à 12 mois, un **bilan complémentaire** spécialisé est indispensable avant d'évoquer une alopecie permanente : biologique (thyroïde, fer, vitamine D, zinc), trichogramme (recherche entre autres d'une alopecie androgéno-dépendante) (48).

### 3- Fissures cutanées

Les fissures cutanées sont assez courantes avec certaines familles de thérapies ciblées et surviennent tardivement, plusieurs semaines après l'initiation du traitement.

#### a- Molécules inductrices

Les fissures cutanées s'observent avec les :

- **Anti-EGFR** : cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®),
- **Anti-MEK** : sélumétinib, tramétinib, cobemétinib.

### b- Présentation clinique

Les fissures sont le reflet d'une sécheresse cutanée importante et étendue. Elles se localisent sur la pulpe des doigts et/ou en périunguéal, la face dorsale des articulations interphalangiennes ou sur les talons. Il s'agit de fissures plus ou moins profondes, à bords souvent nets (*Figure 20*). Une fois installées, elles peuvent persister tout au long du traitement.

Elles sont très douloureuses et gênent à la réalisation des activités quotidiennes comme la marche ou la préhension, ce qui contraste avec l'aspect banal des lésions. Une surinfection bactérienne est possible mais rare.



*Figure 20 : Fissures de la pulpe des doigts sous 1) cétuximab et 2) lapatinib (83)*

### c- Physiopathologie

La physiopathologie est la même que pour la xérose cutanée. Le récepteur EGFR est exprimé de manière physiologique dans les cellules de la peau. L'épiderme fonctionne comme une barrière contre l'environnement grâce à la superposition de plusieurs couches de kératinocytes différenciés morts. Une différenciation anormale des kératinocytes sous anti-EGFR conduit à une altération du fonctionnement de cette barrière, à la fois par une perte d'adhésion cellulaire de l'épiderme et par un dysfonctionnement des glandes sébacées. Cela conduit à une diminution du pouvoir de rétention hydrique de la peau et donc à une sécheresse cutanée (78). A des stades avancés de sécheresse, des fissures peuvent apparaître.

### d- Conseils et prise en charge

Dès l'introduction d'un traitement par anti-EGFR ou anti-MEK, des **émollients** doivent être appliqués en prévention de façon quotidienne sur la peau, incluant doigts et talons (49).

Il faut éviter tout facteur favorisant une xérose cutanée, comme des bains trop chauds et trop prolongés, ou l'application de produits agressifs ou astringents (antiseptiques, alcool). La toilette doit se faire avec des produits doux sans parfum et sans savon (syndet ou pain dermatologique) Des mesures de précaution seront conseillées au patient, comme le port de gant lors des travaux ménagers ou en milieu humide.

Une fois présentes, ces fissures doivent être prises en charges. Il n'existe pas de traitement référent, et celui-ci varie en fonction des équipes oncologiques. L'application d'émollients à volonté sous un pansement occlusif est à conseiller pour assouplir la peau (avec une forme galénique grasse sous forme d'onguents ou de pommades). Des crèmes à base de sulfate de cuivre, sulfate de zinc et sucralfate peuvent être utiles, tout comme les pansements hydrocolloïdes en protection et à visée cicatrisante. Des préparations magistrales à base de propylène glycol à 50%, d'acide salicylique à 10% ou d'urée (30 à 50%) peuvent être proposées, en évitant de les appliquer au fond des crevasses (risque de douleur).

Certains préconisent l'application de **dermocorticoïdes**, d'activité forte ou très forte (clobétasol pommade) en l'absence de surinfection bactérienne.

Le traitement le plus efficace est probablement le **cyanoacrylate liquide**, notamment sur les douleurs (produis médicaux de suture comme le Dermabon®, le Liquiband® ou le Leukosan®) (49).

En cas de fissures sur les talons, une prise en charge podologique est conseillée.

#### 4- La folliculite acnéiforme

La folliculite acnéiforme (ou folliculite papulo-pustuleuse) est un effet attendu dose-dépendant qui survient rapidement après le début du traitement, dans le premier mois et parfois les premiers jours. C'est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors des traitements par thérapie ciblée car il atteint entre 50 et 80% des patients, mais également l'un des plus « affichant » socialement de par sa localisation sur le visage et son aspect parfois diffus. Les lésions ont cependant tendance à s'atténuer progressivement et spontanément, après quelques semaines ou mois.

Il a été observé de façon statistique une meilleure réponse antitumorale chez les patients présentant une folliculite acnéiforme importante. Ces données sont toutefois à utiliser avec précaution en fonction du profil des patients (50).

#### a- Molécules inductrices

Les folliculites s'observent quasiment exclusivement avec les :

- **Anti-EGFR** : cetuximab, panitumumab (Vectibix®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), afatinib, lapatinib, vandétanib, pertuzumab. En effet, les EGFR sont fortement exprimés dans l'épithélium sébacé.
- **Anti-MEK** : sélumétinib, tramétinib, cobimetinib
- **Inhibiteurs de m-TOR** : évérolimus, temsirolimus (50)

#### b- Présentation clinique

La folliculite acnéiforme associe des lésions inflammatoires centrées sur les follicules pileux (papules, pustules et plus rarement nodules) bordées d'un halo érythémateux (*Figure 21*). Ces lésions se localisent préférentiellement sur les zones séborrhéiques du visage, du cou, du haut du dos, de la poitrine et du cuir chevelu. Les membres sont généralement épargnés.

Il est important de retenir que la folliculite n'est pas une vraie acné, en effet la peau reste sèche, il n'y a pas de lésions rétentionnelles caractéristiques de l'acné (comédons, microkystes) et les patients se plaignent le plus souvent de signes fonctionnels comme des prurits, douleurs, brûlures, alors que l'acné est le plus souvent indolore. L'impact sur la qualité de vie peut être majeur en fonction de la sévérité des lésions (51).



**Figure 21** : 1 : Atteintes folliculaires papulo-pustuleuses sous anti-EGFR au niveau du tronc et  
2 : Atteintes folliculaires papulo-pustuleuses sous anti-EGFR au niveau du visage (83)

La folliculite est très imprévisible et des séquelles peuvent survenir telles qu'une hyperpigmentation ou une télangiectasie.

### c- Grades évolutifs

Le *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE) est une échelle internationale composée de 5 grades qui classe les effets indésirables en fonction de leur sévérité :

- **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement ;
- **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
- **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence ;
- **Grade 5** : Décès lié à l'effet indésirable.

Tous les grades ne sont pas appropriés pour tous les effets indésirables. Ainsi, certains effets indésirables sont listés avec un choix de grade inférieur à 5 (52).

La folliculite comporte 4 grades évolutifs. Le **grade 1** se caractérise par des papules et/ou pustules<sup>32</sup> couvrant moins de 10 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée. Le **grade 2** correspond à des papules et/ou pustules couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée, interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne, et entraînant un impact psychosocial. Ensuite apparaît le **troisième grade** qui est marqué par la présence de papules et/ou pustules sur plus de 30 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée, avec une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale. Ces lésions interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Et enfin le **grade 4**, correspond à la présence de papules et/ou pustules, quelque soit la surface corporelle atteinte, associées ou non à un prurit ou une sensibilité cutanée et associées à une surinfection

---

<sup>32</sup> Papule : lésion surélevée et palpable de petite taille à contenu non liquidien.  
Pustule : lésion à contenu liquidien trouble ou purulent.

cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV. Dans ce dernier grade, le pronostic vital est mis en jeu.

#### d- Physiopathologie

Sous anti-EGFR, l'étiologie provient d'une inhibition directe du récepteur EGFR dans la peau. En effet, celui-ci est exprimé à la fois par les kératinocytes épidermiques, les glandes eccrines, sébacées et les follicules pileux. Les expressions cutanées les plus importantes sont retrouvées dans les kératinocytes indifférenciés situés près de la membrane basale de l'épiderme et dans la gaine externe du follicule pileux. Il possède un rôle dans la croissance épidermique, la protection contre les UV et la cicatrisation. L'histologie des lésions montre deux types de réactions :

- Premièrement, une péri-folliculite caractérisée par un infiltrat inflammatoire modéré des couches superficielles du derme autour des follicules pileux ;
- Deuxièmement, une folliculite neutrophilique suppurative (53).

L'aspect folliculocentrique des lésions s'explique par la forte densité de kératinocytes exprimant l'EGFR2 dans les follicules pileux (54). Par ailleurs, il permet de comprendre la distribution corporelle des lésions puisque les zones les plus touchées sont aussi celles qui sont les plus riches en follicules pileux.

#### e- Conseils et prise en charge

Tout d'abord, il est important d'écouter le patient et de mesurer l'impact de cette toxicité dans sa vie quotidienne afin d'adapter au mieux sa prise en charge. En effet, le retentissement de cette toxicité n'est pas forcément proportionnel à l'importance des lésions observées.

On peut également rassurer le patient et son entourage du fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse ou infectieuse, ou d'une « allergie » au traitement.

Des **conseils pratiques** simples et compréhensibles doivent être proposés afin de prévenir l'apparition de folliculite :

- Pour le nettoyage, utiliser des produits d'hygiène doux de pH proche de 5, sans savon, sans parfum, ni alcool, ni extrait de fruits ou de plantes (syndet ou pain dermatologique) ;

- Appliquer quotidiennement une crème émolliente après la douche, à renouveler si besoin une fois dans la journée ;
- Sur les lésions inflammatoires, appliquer une à deux fois par jour une crème à base de cuivre pour éviter la prolifération bactérienne et améliorer la cicatrisation ;
- Utiliser un maquillage médical : il faut rassurer sur le fait que l'utilisation d'un maquillage adapté n'aggrave pas les lésions. Il est important d'informer aussi les hommes sur le maquillage et les soins dermo-cosmétiques ;
- Ne pas manipuler les lésions ou « percer » les boutons ;
- Ne pas faire de gommage pour ne pas irriter davantage la peau ;
- Eviter l'exposition au soleil, utiliser un écran total adapté (SFP 50+, anti UVA et UVB) à renouveler toutes les 2 heures lors des sorties extérieures, porter un chapeau, des vêtements couvrants et lunettes de soleil (54).

La prise en charge médicale repose avant tout sur les produits utilisés par analogie dans l'acné. Tous ces traitements peuvent être commencés dès le début du traitement anticancéreux ou seulement à l'apparition des premiers symptômes, en fonction des habitudes de chaque équipe médicale.

Les **antibiotiques** locaux (érythromycine, clindamycine, et métronidazole), efficaces probablement par leur effet anti-inflammatoire plutôt qu'antibactérien, peuvent être utilisés pour les stades précoces. Pour les stades plus évolués, les tétracyclines par voie orale peuvent être prescrites (doxycycline 100mg/jour ou lyméciline 300mg/jour). Il n'y a cependant pas de place pour les traitements antirétentionnels comme les rétinoïdes et pour les traitement kératolytiques.

Pour soulager les patients, les **dermocorticoïdes** d'activité faible à modérée et dont la posologie sera adaptée par le praticien peuvent être très utiles.

De l'Effizinc 15mg peut être prescrit a raison de 2 gélules par jour en 1 seule prise à jeun ou à distance des repas (pour éviter la chélation) pendant 3 mois puis ensuite passer à 1 seule gélule par jour.

En cas de **prurit associé**, un antihistaminique de 2<sup>ème</sup> génération sera préconisé : desloratadine 5mg (Aerius®) ou levocétirizine (Xyzall®) à raison de 1 comprimé par jour (55).

Une concession des doses du traitement anticancéreux peut être nécessaire face à l'importance des lésions et/ou de leur impact sur le patient.

## 5- Mucites et toxicités endobuccales

Les mucites induites sous thérapies ciblées sont différentes des mucites chimio- et radio-induites. Leur incidence serait globalement moins élevée que sous chimio- et radiothérapie, mais sous-estimée. Elle toucherait jusqu'à 73% des patients avec ces traitements. Il convient donc de rester vigilant chez les patients sous thérapie ciblée. C'est une complication assez fréquente avec un retentissement clinique qui peut être très important. Elle est surtout présente dans les premières semaines du traitement et régresse par la suite (56).

### a- Molécules inductrices

Les mucites peuvent se développer sous traitement par différentes molécules de thérapie ciblée :

- **Anti-EGFR** : cetuximab (10 à 30% des patients), erlotinib, géfitinib, panitumumab, perzutumab, afatinib, lapatinib ;
- **Anti-angiogéniques** : sunitinib (20 à 38% des patients), pazopanib, sorafénib, axitinib, régorafénib ;
- **Inhibiteurs de mTOR** (40% des patients) : évérolimus, temsirolimus (57).

### b- Présentation clinique

La mucite se traduit cliniquement par des ulcérations inflammatoires initialement circonscrites qui peuvent devenir diffuses et profondes, parfois associées à des pseudo-membranes. Elle peut aller du simple érythème à la nécrose complète de la muqueuse (*Figure 22*). Ces lésions s'étendent sur l'ensemble de la muqueuse du tractus digestif, de la bouche à l'anus, mais se localisent préférentiellement sur les faces ventrales et latérales de la langue, le plancher buccal, le palais mou ou la muqueuse jugale. Sous thérapie ciblée, les lésions prennent volontiers la forme d'ulcérations apthoïdes assez évocatrices (notamment avec les inhibiteurs de mTor ou les antiangiogéniques) (56).



**Figure 22 :** Mucites induites par le cétuximab (83)

Les conséquences d'une mucite vont de la simple gêne à la mise en jeu du pronostic vital, car la limitation de l'alimentation peut dégrader l'état nutritionnel du patient et provoquer une désocialisation ainsi qu'une altération de la qualité de vie. La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses voire l'interruption du traitement anticancéreux, et peut être à l'origine d'un problème d'observance chez ces patients.

#### c- Grades évolutifs

La sévérité de la mucite est classée en 4 grades. Le **grade 1** correspond à un érythème de la muqueuse associé à une sensation désagréable. Le **grade 2** se caractérise par la présence d'ulcères isolés et d'une douleur modérée nécessitant une modification diététique. Le **grade 3** correspond à des ulcérations confluentes et des hémorragies au contact, accompagnées d'une douleur sévère interférant avec la prise alimentaire orale. Et enfin le **grade 4**, se caractérise par une nécrose et des hémorragies spontanées et nécessite une prise en charge en urgence, le pronostic vital étant mis en jeu.

#### d- Physiopathologie

La physiopathologie de la mucite sous thérapie ciblée est mal connue. Pour les inhibiteurs de mTOR, il pourrait s'agir d'un effet direct de l'inhibition des voies impliquées dans la croissance cellulaire et la réparation tissulaire. Par ailleurs, l'EGFR est physiologiquement exprimé au niveau de la muqueuse orale (cellules épithéliales basales).

#### e- Conseils et prise en charge

**L'éducation du patient** est une composante indispensable dans la prévention de la mucite. Son apparition peut être atténuée par des **mesures d'hygiène bucco-dentaire** :

- Réaliser un bilan bucco-dentaire avant l'initiation du traitement (soin des caries, détartrage, ...)
- Suivi odontologique régulier ;
- Brossage minutieux et doux, de la gencive vers les dents, pendant au moins 3 minutes, après chaque repas, avec une brosse à dent souple (7 à 15/100°) ;
- Nettoyage interdentaire avec brossettes spécifiques ou fil dentaire ;
- Eviter les traumatismes : ne pas utiliser de brosse à dents électriques ou de cure-dents ;
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif, sans additifs ;
- Hydrater les lèvres (la sécheresse des lèvres est l'un des premiers signes de mucite) : application de lubrifiant gras plusieurs fois par jour tel que lanoline, vaseline ou beurre de cacao ;
- Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau, des sorbets ;
- Prendre en charge la sécheresse buccale et maintenir une bonne salivation : augmenter l'hydratation (au moins 2 litres par jour) et l'utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaires (Artisial) et de sialagogues peut être conseillée ;
- Réaliser des bains de bouches non agressifs plusieurs fois par jour (par exemple avec du bicarbonate de sodium ou du sérum physiologique) ; éviter les bains de bouche itératifs avec antiseptiques ou antifongiques en l'absence d'indications spécifiées. (58)

Le patient doit **adapter son alimentation** pour prévenir l'apparition de mucite :

- Prendre des repas légers et fréquents plutôt que des repas importants ;
- Consommer les aliments légèrement chauds ou à température ambiante ;
- Privilégier les liquides, les aliments froids, moelleux ou mixés (crèmes glacées, desserts lactés, légumes cuits ou en purée, ...)
- Eviter les aliments trop chauds, durs ou croquants (noisettes chips, ...), les plats trop épicés, les aliments acides (agrumes, tomates, raisin, fraise, vinaigre, ...), les aliments irritants (gruyère, noix, ananas, ...), les aliments frits et/ou salés (biscuits apéritifs, cacahuètes, ...)

- Boire beaucoup, au moins 2 litres par jour ;
- Eviter de boire de l'alcool et de fumer (on peut proposer une aide à l'arrêt du tabac) (58) (59).

À ce jour, il n'existe pas de recommandations spécifiques à la **prise en charge** des mucites sous thérapie ciblée, mais il existe des recommandations générales applicables à l'ensemble des traitements. Elle repose principalement sur l'utilisation de **bains de bouche** pluriquotidien au bicarbonate de sodium à 1.4% pur sans adjonction d'un autre produit.

Les **corticoïdes** en application locale (application topique de clobétasol crème ou prednisolone en bain de bouche en fonction de l'étendue des lésions) sont utiles, mais l'évaluation régulière à la recherche d'une surinfection est nécessaire. (60)

La douleur doit être prise en charge et évaluée de façon systématique et quotidienne pour adapter les **traitements antalgiques**. Des traitements antalgiques ou anesthésiques locaux (lidocaïne ou morphine à 2%) ou systémique (fentanyl ou morphine) peuvent être utilisés. Attention cependant aux risques de fausse route et d'irritation de la muqueuse avec les anesthésiques locaux.

En cas d'arguments d'orientation clinique fortement évocateurs d'une **surinfection**, des prélèvements à visée microbiologique peuvent être réalisés. La surinfection peut être prise en charge par des traitements antifongiques à action locale ou systémique, des traitements antiviraux, ou une antibiothérapie selon le cas (antibiotique adapté à l'antibiogramme).

En cas de **retentissement nutritionnel**, des compléments nutritionnels oraux peuvent être proposés, ou une alimentation entérale ou parentérale peut être mise en place. (58)

## 6- Paronychies

La paronychie est un effet indésirable retrouvée chez environ 20 à 30% des patients sous thérapie ciblée. Cet effet indésirable apparaît tardivement, entre un et trois mois après l'initiation du traitement.

### a- Molécules inductrices

Les paronychies sont très fréquentes avec les thérapies ciblées inhibitrices de transduction du signal :

- **Anti-EGFR** : cetuximab, afatinib, erlotinib, gefitinib, panitumumab ;
- **Anti-Mek** : tramétinib, sélumétinib, cobimétinib ;
- **Inhibiteurs de mTOR** : évérolimus, sirolimus, temsirolimus (61).

#### b- Présentation clinique

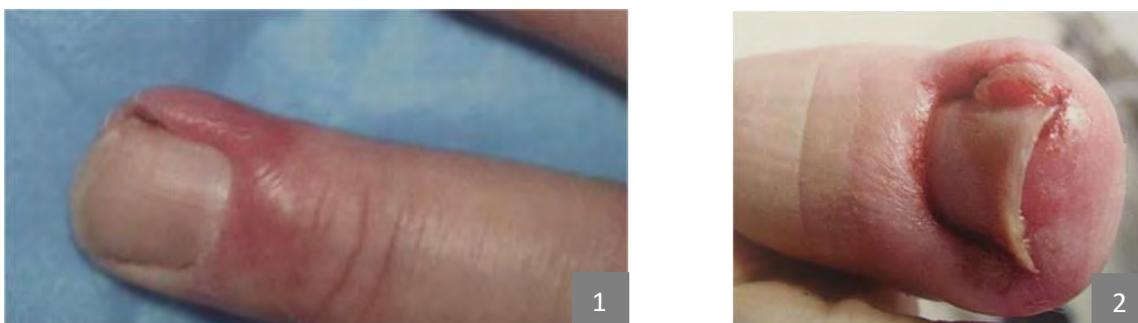
La paronychie est un effet indésirable propre aux thérapies ciblées, différente de l'onycholyse, qui elle est caractéristique des chimiothérapies.

Schématiquement, on considère que la chimiothérapie favorise les complications au niveau de l'ongle et de la tablette unguéale (onycholyses) et les thérapies ciblées au niveau du tissu périunguéal (paronychies).

La paronychie correspond à une inflammation du tissu du pourtour de l'ongle liée à une vascularisation anormale, également appelé périonyxis. Ces lésions ont un aspect de pseudo-pararisis, associé ou non à un écoulement. Le site privilégié est l'hallux (le gros orteil), mais tous les doigts et orteils peuvent être concernés. Ces lésions peuvent être la source d'une infection bactérienne (62).

Cette affection très douloureuse et handicapante représente un des principaux fardeaux rapportés par les patients traités. Lorsque le syndrome douloureux est insupportable, la paronychie peut être à l'origine de l'arrêt du traitement, ce qui peut compromettre le pronostic vital du patient.

Les lésions peuvent évoluer vers la formation de granulomes pyogéniques, qui correspondent à des bourgeons vasculaires, charnus, se développant sur les bords latéraux des ongles (*Figure 23*). Ces tumeurs vasculaires induites, bénignes peuvent saigner facilement et inquiéter le patient (63).



**Figure 23** : 1) Paronychie sous anti-MEK 2) Granulome pyogénique se développant progressivement sur le bord latéral de l'ongle (83)

### c- Grades évolutifs

On retrouve 3 grades évolutifs dans la paronychie. Le **grade 1** correspond à un œdème ou érythème du repli cutané de l'ongle avec une rupture de la cuticule. Le **grade 2** se caractérise par un œdème ou érythème douloureux du repli cutané de l'ongle, associé à un écoulement ou à la séparation des couches de la tablette unguéale, nécessitant un traitement local ou oral (antibiotique, antifongique ou antiviral). Le **grade 3** correspond à l'apparition d'un granulome douloureux interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, nécessitant une chirurgie ou une antibiothérapie IV. Ce grade peut imposer l'arrêt transitoire du traitement, permettant la régression des lésions du grade 3 au grade 2, voire 1 (la toxicité cutanée étant dose-dépendante). Le traitement de ces lésions est donc primordial, car la suspension du traitement peut compromettre le pronostic vital du patient. Le plus souvent, le traitement anticancéreux est réintroduit à des posologies moindres.

### d- Physiopathologie

Le mécanisme à l'origine de ces lésions est l'incarnation progressive de la tablette unguéale dans les rebords latéraux de l'ongle. Cette incarnation est favorisée par la désorganisation de la couche cornée qui est la conséquence de l'inhibition du récepteur à l'EGF par ces molécules (40). En effet, les récepteurs à l'EGF sont physiologiquement exprimés au niveau des kératinocytes basaux et suprabasaux. L'inhibition thérapeutique de ce récepteur avec les anti-EGFR est à l'origine d'un arrêt de la croissance et d'une augmentation de la différenciation des kératinocytes de façon prématurée. Cela dysrégule le rôle de barrière protectrice de la couche cornée et favorise la pénétration de la tablette dans le tissu péri-unguéal (56).

Il existe de plus une augmentation de la synthèse et de la production par les kératinocytes de cytokines pro-inflammatoires. Des cellules inflammatoires dont des lymphocytes sont ensuite recrutés, sécrètent des enzymes, induisent des dégâts tissulaires. Après ces phénomènes inflammatoires, surviennent des surinfections bactériennes, surtout staphylococciques.

### e- Conseils et prise en charge

Des **conseils généraux** doivent être prodigués aux patients avant l'introduction des thérapies ciblées concernées :

- Se couper les ongles régulièrement, pas trop courts, droits ;
- Ne pas se ronger les ongles ;
- Ne pas couper les cuticules ou arracher les petites peaux ;
- Faire des soins podologiques afin de lutter contre l'incarnation de la tablette unguéale ;
- Eviter les traumatismes unguéaux qui peuvent faciliter l'apparition de paronychies : porter des gants lors d'activités manuelles, porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton ;
- Limiter les immersions prolongées dans l'eau ;
- Utiliser un vernis protecteur de la tablette unguéale à base de silicium qui contient des filtres UV durant toute la durée du traitement et 6 semaines après son arrêt ;
- Eviter les durcisseurs d'ongles, les dissolvants, les faux ongles, les irritants,
- Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles avec un émollient, en évitant tout traumatisme ;
- Avoir une hygiène adaptée ;
- Savoir reconnaître les signes précurseurs (64) (65).

Une évaluation globale et une prise en charge de la douleur doit être réalisée, des **antalgiques** peuvent être recommandés.

Afin de diminuer l'inflammation et la douleur, un traitement topique ou intra-lésionnelle par **dermocorticoïdes** d'activité forte peut être proposé (si la lésion n'est pas infectée). Contrairement aux panaris qui sont liés à des processus infectieux (candidosiques, bactériens, voire herpétiques), les paronychies sont d'origine inflammatoire mais peuvent se surinfecter. Un traitement **antiseptique et/ou antibiotique** peut être indiqué en cas de surinfection, toujours guidé par l'analyse bactériologique (staphylocoque aureus le plus souvent).

La **chirurgie** peut être nécessaire, notamment en cas d'évolution vers un granulome pyogénique. Elle consiste en un découpage latéral de l'ongle jusqu'à la matrice et une destruction du bourgeon charnu (phénol, azote liquide, nitrate) sous anesthésie locale (56).

Le patient doit être informé que des séquelles au niveau de l'ongle peuvent être observées en post-traitement (pousse incorrecte, persistance de l'incarnation, ...).

## 7- Photosensibilité

La photosensibilité est une réaction souvent rapportée par les patients traités par certaines thérapies ciblées. Ceci peut se traduire par des brûlures cutanées sévères, voire graves, mais le plus souvent il s'agit plutôt d'une « hypersensibilité » ressentie par les patients à la lumière (66).

### a- Molécules inductrices

Il y a principalement trois molécules qui peuvent induire des réactions de photosensibilité pouvant être sévères : le vandétanib (inhibiteur des récepteurs HER), les inhibiteurs de PI3K et le vémurafénib (inhibiteur de BRAF) (66).

### b- Présentation clinique

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un mécanisme induit par l'exposition aux UVA et de type « phototoxicité » plutôt que « photoallergie ».

### c- Différences entre « phototoxicité » et « photoallergie » :

<b>Phototoxicité</b>	<b>Photoallergie</b>
Touche n'importe quel sujet	Prédisposition personnelle
Liée à la capacité du médicament ou de son métabolite d'absorber la lumière	Fait intervenir le système immunitaire
Dépendant de la dose	Indépendant de la dose
Localisée sur les zones exposées	Déborde les zones exposées
Apparition rapide (quelques heures) et disparition en quelques jours	Apparition lente en quelques jours après l'exposition et régression en quelques semaines
Lésions de type « coup de soleil » parfois avec phlyctènes et hyperpigmentation	Lésions polymorphes, urticariennes, eczématiformes avec prurit
Pas de risque en cas de nouvelle exposition aux UV si le médicament n'est plus utilisé	Si le médicament est pris, chaque exposition, même minime, déclenche une nouvelle dermatose ou l'aggrave
Dès le premier contact	Sensibilisation préalable

**Tableau 5 :** Différences Phototoxicité/Photosensibilité

Les lésions se développent sur les zones exposées à la lumière comme le visage, le décolleté, le dos des mains, la nuque, ... Les symptômes peuvent apparaître très rapidement, en quelques minutes seulement parfois. Les lésions peuvent être plus ou moins sévères, un érythème, une inflammation, un prurit, des brûlures voire des

bulles et décollements cutanées peuvent être retrouvés dans les formes les plus sévères. Elles peuvent donner l'aspect d'un coup de soleil exagéré. Une hyperpigmentation cutanée résiduelle peut ensuite persister plusieurs mois (*Figure 24*) (67).



**Figure 24 :** 1) Réaction de photosensibilité, localisée sur les zones photoexposées avec les vandétanib, 2) Pigmentation post-inflammatoire avec le vandétanib, respectant la peau non exposée aux UV (sandales) (83)

En dehors de cette forme caractéristique, cette sensibilité à la lumière peut aussi se traduire par :

- Une simple gêne ou un échauffement cutané lors d'une exposition ;
- Une hyperpigmentation cutanée. Les patients traités par thérapies ciblées sont particulièrement à risque de développer une pigmentation cutanée diffuse ou localisée. Les patients présentant des lésions cutanées (éruption acnéiforme, syndrome main pied, ...) sont particulièrement à risque et doivent être avertis de façon rigoureuse sur les mesures de photoprotection à suivre (67) (66).

#### c- Grades évolutifs

La sévérité de la photosensibilité est classée en 5 grades.

Le **grade 1** correspond à un érythème indolore couvrant moins de 10% de la surface corporelle. Le **grade 2** se caractérise par un érythème sensible, couvrant entre 10 et 30% du corps. Le **grade 3** est un érythème douloureux couvrant plus de 30% de la surface corporelle et/ou un érythème bulleux nécessitant un traitement par corticoïdes per os et/ou un traitement antalgique. Le **grade 4** nécessite une prise en charge en urgence, le pronostic vital du patient étant mis en jeu. Enfin, le **grade 5** correspond au décès du patient (67).

#### d- Physiopathologie

D'importantes réactions de photosensibilité ont été observé sous vandétanib. Cela pourrait s'expliquer par la conformation de cette molécule. En effet, les produits photosensibilisants possèdent généralement des configurations de faible poids moléculaire et sont le plus souvent planaires, tricycliques ou polycycliques. Ils contiennent souvent des hétéroatomes qui permettent la stabilisation de la résonance. Or le vandétanib a un faible poids moléculaire et présente une structure polycyclique avec des doubles liaisons insaturées.

#### e- Conseils et prise en charge

Il est conseillé aux patients traités par les thérapies ciblées à risque de phototoxicité d'avoir une **éducation à la photoprotection** (notamment dû au risque augmenté de pigmentation secondaire résiduelle, spontanée ou suite à une inflammation cutanée) :

- Utilisation de photoprotecteurs externes UVA et UVB, d'indice élevé (SPF 50+), hypoallergéniques, sans parfum, avec une application toutes les deux heures sur toutes les zones découvertes incluant le cou et le dos des mains (rappeler au patient d'avoir toujours un tube à portée de main) ;
- Porter des vêtements couvrants, lunettes de soleil, casquette ou chapeau ;
- Rappeler au patient que l'exposition à la lumière comprend l'exposition au soleil (UVB) mais aussi l'exposition aux UVA et inclut donc les expositions par temps couvert ou en hiver, les expositions indirectes (sous un parasol, à l'ombre) ou à travers les vitres (dans la maison ou derrière un pare-brise) (66).

La survenue d'un épisode vrai de phototoxicité n'est pas prévisible mais doit être systématiquement évoquée devant toute éruption d'apparence photodistribuée. Le plus souvent, une prise en charge locale par **dermocorticoïdes** est suffisante avec des mesures d'éviction solaire.

Il faut systématiquement rechercher des signes de gravité comme l'étendue des lésions ou la présence de décollement bulleux. Dans ce cas, qui correspond à un grade 3, un traitement par **corticoïdes** per os et/ou un **traitement antalgique** (morphine ou AINS) seront indiqués. L'arrêt ou la diminution du traitement anticancéreux est alors nécessaire (66).

## 8- Le syndrome main-pied (SMP)

Le SMP est un effet indésirable dose-dépendant fréquent, retrouvé chez 14 à 62% des patients sous thérapie ciblée. Il survient très rapidement après le début du traitement, dans le premier mois et parfois après les premières prises, avec un pic situé à 10-15 jours (69).

### a- Molécules inductrices

Le syndrome main-pied est retrouvé quasi exclusivement avec les molécules à activité antiangiogénique (dirigée contre les récepteurs VEGF et PDGF) et/ou à activité inhibitrice de RAF :

- Régorafénib (60%), inhibiteur de BRAF
- Sorafénib, NEXAVAR® (34%)
- Sunitinib, SUTENT® (19%)
- Axitinib (29%)
- Pazopanib, VOTRIENT® (5%)
- Vémurafénib, ZELBORAF® (20%), inhibiteur de BRAF (70)

### b- Présentation clinique

Les lésions sont localisées au niveau des zones de pression et/ou de frictions, préférentiellement sur les plantes des pieds et/ou les paumes des mains.

Le SMP est toujours bilatéral, c'est-à-dire qu'il concerne toujours les deux mains ou les deux pieds, mais pas forcément les mains et les pieds à la fois. Les plantes sont généralement plus atteintes que les paumes, mais le SMP peut atteindre les quatre extrémités.

Au niveau des paumes, les lésions se situent sur les zones de préhension comme la pince du pouce et sur les articulations métacarpo- ou interphalangiennes.

Au niveau des plantes, les lésions se situent au niveau des talons, des têtes des métatarsiens, des bords latéraux des orteils, sur les cors ou verrues préexistantes, .... (71) (72).

L'aspect clinique du SMP dû aux thérapies ciblées est très caractéristique, avec une hyperkératose jaunâtre douloureuse, secondaire à une inflammation, qui est très

visible au niveau des zones de pression. Cette zone hyperkératosique est souvent entourée par un halo érythémateux inflammatoire (*Figure 25*).

L'apparition de ces lésions peut être précédée ou associée à des dysesthésies.



*Figure 25 : Syndrome main-pied et thérapies ciblées (83)*

#### c- Grades évolutifs

On retrouve 3 grades évolutifs dans le syndrome main-pied. Le **grade 1** se caractérise par des modifications légères de la peau non douloureuses de type érythème, œdème ou hyperkératose. Puis au fil de son évolution, qui correspond au **grade 2**, surviennent des manifestations cutanées modérées de type desquamation, bulle, œdème ou hyperkératose, avec des douleurs qui gênent à la réalisation des activités quotidiennes. Le dernier grade, **grade 3**, est marqué par des manifestations cutanées sévères avec des douleurs importantes qui perturbent les activités quotidiennes élémentaires (73).

#### d- Physiopathologie

La physiopathologie du SMP n'est pas clairement élucidée. Sous anti-angiogéniques, l'histologie cutanée révèle des lésions non spécifiques telles qu'une hyperkératose, un infiltrat inflammatoire et un œdème du derme, une dilatation et une altération de la paroi des capillaires. Les cibles communes aux thérapies anti-angiogéniques étudiées (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®) sont les récepteurs VEGFR, PDGFR et Flt3. Le PDGFR est exprimé par les fibroblastes et les

cellules endothéliales des capillaires du derme, et le récepteur au VEGF, par les cellules endothéliales des capillaires du derme. Il est possible que l'inhibition simultanée de ces deux récepteurs aboutisse à une altération des mécanismes de réparation des capillaires, et donc à une inflammation du derme. Cette inflammation pourrait être à l'origine de dommages dans l'épiderme, notamment au travers d'une diminution de la sécrétion de facteurs de survie causant l'apoptose des kératinocytes, et d'une augmentation de la sécrétion de substances pro-inflammatoires. Ces dommages épidermiques se traduiraient cliniquement par un syndrome main-pied (73).

Les extrémités sont plus exposées aux microtraumatismes répétés notamment dans les zones de pression, ce qui induirait une rupture des petits capillaires et favoriserait la survenue d'un SMP par des phénomènes inflammatoires dus à l'extravasation et une inhibition de la réparation induite par la thérapie ciblée (74).

#### e- Conseils et prise en charge

Les lésions du SMP peuvent être très gênantes pour les gestes de la vie courante car elles affectent les zones de pression et de frottement. Cela peut causer un handicap fonctionnel majeur, allant jusqu'à l'impotence avec difficulté à la marche et à la préhension des objets (64) (62).

Le patient devra donc être à la fois **prévenu et éduqué** à la reconnaissance de ses symptômes, afin de limiter l'anxiété liée à leur apparition et de permettre une meilleure prise en charge.

Plusieurs **conseils pratiques** peuvent être mis à disposition du patient afin d'éviter les traumatismes quotidiens sur ses mains et ses pieds :

- Porter des chaussures larges, sans talons, qui ne soient pas en matière plastique ou synthétique, avec des semelles absorbantes à base de gel ou de mousse et préférer des chaussettes en coton ;
- Porter des gants en coton pour les activités quotidiennes (jardinage, cuisine, ...) et en latex pour la vaisselle ;
- Minimiser le contact des pieds et des mains avec l'eau chaude, les gels ou lotions avec excipient alcoolique irritant ;

- Éviter les pressions sur la peau tels que le port serré de bijoux, de bandages, de pansements... ainsi que les activités engendrant une friction ou une pression répétée sur la peau (bricolage, jardinage, ...);
- Éviter la station debout et les marches prolongées.

Un accompagnement et des conseils **dermo-cosmétiques** doivent être proposés aux patients :

- Au minimum un traitement **émollient** de fond (au moins une fois par jour) doit être proposé au patient afin que l'état du tégument des paumes et des plantes soit satisfaisant ;
- Des nettoyants doux tels que pain dermatologique, huile de bain, syndet sont à privilégier pour la toilette.

Un **accompagnement podologique** est très utile, voire nécessaire.

Avant le début du traitement, il est recommandé au patient de traiter les zones d'hyperkératoses pré-existantes et limiter ainsi les inflammations secondaires localisées sur ces zones. Ces soins consistent en un décapage doux, suivis par l'application de pommades kératolytiques à base d'acide salicylique, ou d'urée concentrée pour leur effet relipidant, hydratant et kératolytique (crèmes ou baumes avec 10%-30% d'urée ou acide salicylique 2%) (75). Ces soins de pédicure par détersion douce des plaques d'hyperkératose pourront se poursuivre au cours du traitement, en dehors des phases inflammatoires.

Afin d'améliorer la qualité de vie du patient, l'utilisation d'orthèses siliconées pour protéger les zones de frictions, ou de semelles orthopédiques pour répartir les points de pression peuvent s'avérer utiles.

L'intensité du SMP varie en fonction des patients, du type de traitement et des posologies. Bien que ce syndrome soit réversible à l'arrêt du traitement, il doit néanmoins être pris en charge dès la survenue des premiers symptômes afin d'éviter l'aggravation.

Pour **les formes hyperkératosiques**, un traitement kératolytique (urée 10-30% ou acide salicylique 2 à 6%) sont indiqués. Ils doivent être appliqués quotidiennement ou pluri quotidiennement en fonction de l'épaisseur de la couche cornée.

Dans **les formes inflammatoires**, un traitement topique par dermocorticoïdes très fort sera proposé (clobétasol crème ou pommade) à appliquer quotidiennement,

éventuellement sous un pansement occlusif. Sous forme de crème si la lésion est humide et sous forme de pommade si elle est sèche.

Dans la prise en charge de la **douleur**, des applications d'anesthésiques locaux (Lidocaïne en patch 4 à 5%) pourront être proposées. Des mesures de *cooling* peuvent aussi être utiles. Une évaluation et une prise en charge globale de la douleur seront toujours nécessaires en ayant pris soin d'exclure toute contre-indication. L'intérêt du célocoxib per os a été récemment suggéré mais doit être confirmé.

Devant un syndrome de grade 3, un dialogue avec le médecin traitant et/ou l'oncologue sera établi pour revoir la posologie.

Il est nécessaire que le patient sache reconnaître les signes précurseurs (rougeur, chaleur, gêne, douleur) et de lui expliquer les grades de sévérité devant amener à consulter.

Le pharmacien doit également rassurer le patient en l'informant de la réversibilité de cet effet indésirable à l'arrêt du traitement.

## 9- Xérose cutanée

La xérose est une sécheresse exagérée de la peau, très fréquemment retrouvée chez les patients traités par thérapie ciblée. Elle apparaît de façon retardée, entre 1 et 3 mois après l'initiation du traitement, et touche environ 1/3 des patients traités (76).

### a- Molécules inductrices

La xérose est un symptôme quasi constant au cours des traitements par anti-EGFR : cetuximab (Erbix®) ; panitumumab (Vectibix®) ; gefitinib (Iressa®) ; erlotinib (Tarceva®).

Les antiangiogéniques (sunitinib (Sutent®) ; sorafenib (Nexavar®), les anti-BRAF et les anti-multikinases peuvent également engendrer ce type de manifestations cutanées (76).

### b- Présentation clinique

La xérose est une sécheresse de la peau, plus ou moins étendue, accompagnée de fines squames. La peau devient rugueuse au toucher, et présente un aspect écailleux. Elle est souvent associée à un inconfort cutané, des tiraillements,

voire des douleurs. Elle peut également s'accompagner d'une inflammation cutanée, eczématiforme, et d'un prurit plus ou moins intense.

La sécheresse cutanée est diffuse, avec une prédominance au niveau des membres et du tronc. Mais elle peut également concerner les muqueuses, surtout les lèvres, la conjonctive et, un peu moins fréquemment, les muqueuses buccale et génitale. Il faut savoir l'évoquer avec son patient qui n'en parlera peut-être pas spontanément à son médecin (54).

Avec les anti-EGFR, de véritables eczémas craquelés ou astéatosiques peuvent apparaître sur les membres inférieurs. De même, il peut se développer des pulpites sèches ou des fissures douloureuses des doigts ou des talons.

Plus rarement, la xérose peut se présenter sous une forme ichtyosique (avec des squames en écailles de poisson) notamment sur les membres inférieurs (49).

Cette xérose est plus fréquente et plus sévère chez les patients âgés, chez qui on retrouve une altération du processus de kératinisation, une atrophie de l'épiderme, ainsi qu'une baisse de la production du sébum ou des lipides épidermiques. Les patients ayant des antécédents personnels d'eczéma atopiques, une xérose préexistante ou ceux préalablement traités par chimiothérapies cytotoxiques sont aussi une population plus à risque (77).



**Figure 26 :** 1 : Xérose induite par le dasatinib / 2 : Eczéma craquelé sous anti-EGFR (83)

### c- Grades évolutifs

La sévérité de la xérose est classée en trois grades.

Le **grade 1** correspond à une xérose couvrant moins de 10% de la surface corporelle, sans érythème, ni prurit. On parle de **grade 2** lorsque la xérose couvre 10 à 30% de la surface corporelle et est associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les

activités physiques de la vie quotidienne. Enfin, le **grade 3** correspond à une xérose couvrant plus de 30% de la surface corporelle associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (52).

En cas d'aggravation de la symptomatologie avec des douleurs intenses, une peau inflammatoire, altérant de façon importante la qualité de vie, une consultation chez le dermatologue sera nécessaire.

#### d- Physiopathologie

Le mécanisme exact responsable de la xérose cutanée n'est pas totalement élucidé. Le récepteur EGFR est exprimé de manière physiologique dans les cellules de la peau, et sa fonction dans la couche basale de l'épiderme est primordiale dans le développement et l'intégrité de celle-ci. L'inhibition de la voie de signalisation par les anti-EGFR touchant les kératinocytes, altérerait leur croissance, leur différenciation et leur migration (77).

L'épiderme fonctionne comme une barrière contre l'environnement grâce à la superposition de plusieurs couches de kératinocytes différenciés morts. Une différenciation anormale des kératinocytes sous anti-EGFR conduit à une altération du fonctionnement de cette barrière, à la fois par une perte d'adhésion cellulaire de l'épiderme et par un dysfonctionnement des glandes sébacées. Cela conduit à une diminution du pouvoir de rétention hydrique de la peau et donc à une sécheresse cutanée (78).

#### e- Conseils et prise en charge

L'objectif de la prise en charge est de rétablir une fonction de barrière épidermique efficace, tout en améliorant la plasticité, la souplesse et le confort cutané.

Il est important de donner au patient des **conseils d'hygiène de vie**, pour prévenir ou réduire l'intensité de ces lésions et les rendre les plus tolérables possibles, voire inexistantes :

- Éviter de passer d'une atmosphère chaude à une atmosphère froide ;
- En hiver, éviter les pièces surchauffées et sèches ;
- En été, éviter les pièces avec climatiseurs puissants et atmosphère très sèche ;
- Privilégier les vêtements amples et légers en coton ;

- Eviter les douches ou bains prolongés (plus de dix minutes) avec une eau trop chaude ;
- Bien s'essuyer après le bain ; tamponner plutôt que frotter afin d'éviter les irritations ;
- Attention à une hygiène trop fréquente (qui, paradoxalement, détériore la barrière épidermique par interaction des surfactants avec les protéines et lipides de la couche cornée et altère le film hydrolipidique) ;
- Utiliser des produits d'hygiène adaptés : privilégier les produits sans savon, ni parfum, ni alcool, avec un pH proche de 5.5 : syndet, pain dermatologique, huiles de douche ;
- Se protéger les mains avec des gants pour la vaisselle, le ménage ou le jardinage (77) (78).

La xérose cutanée peut être facilement prévenue et traitée par l'utilisation d'**émollients** (79). Ils doivent permettre de maintenir la teneur en eau du stratum corneum, de limiter la perte insensible en eau, de restaurer les taux de NMF et/ou le ciment interconocyttaire (notamment les céramides). On privilégiera les produits avec le minimum d'ingrédients, sans parfum ou alcool, avec une très bonne tolérance locale. Les produits fabriqués stérilement, sans conservateurs, peuvent être utiles dans ce contexte. Des actifs kératolytiques peu agressifs (urée < 15% ou lactate d'ammonium) peuvent parfois être associés (81).

La posologie idéale est de deux fois par jour. Cependant la compliance pouvant être difficile sur le long terme, il vaut souvent mieux recommander une seule application mais qui soit faite rigoureusement. L'émollient peut être appliqué après le bain ou la douche, afin de capturer l'eau dans le stratum corneum.

La forme galénique à recommander est celle qui convient le mieux au patient afin d'améliorer la compliance : crème, lotion, baume voire pommade (82).

Si la xérose touche les muqueuses, il y a possibilité d'utiliser :

- Un stick labial plusieurs fois par jour ;
- Des gels au niveau buccal (salive artificielle) ou génital (lubrifiant) ;
- Des larmes artificielles, en particulier pour ceux qui portent des lentilles de contact.

En cas **d'inflammation associée**, les dermocorticoïdes d'activité moyenne à forte doivent être privilégiés sur une période courte (valérate ou dipropionate de bétaméthasone).

## **Partie III : Présentation de l'enquête réalisée auprès de patients et de pharmaciens d'officine**

Dans cette partie, sont présentées deux enquêtes que j'ai réalisées entre les mois de mars et novembre 2016.

J'ai élaboré un premier questionnaire destiné aux patients sous thérapie ciblée anticancéreuse orale, afin de dresser un bilan des principaux effets indésirables cutanés provoqués par la prise de ces médicaments et de connaître les attentes des patients vis-à-vis du pharmacien d'officine dans leur prise en charge (Annexe II).

J'ai également conçu un questionnaire à l'égard des pharmaciens d'officine, afin de connaître leur niveau de connaissances vis-à-vis de ces nouveaux traitements, et d'identifier leur comportement face à la prise en charge dermatologique de leurs patients sous thérapie ciblée anticancéreuse (Annexe III). Les résultats de ces deux études sont présentés ci-après. Les modalités de l'enquête sont tout d'abord détaillées.

### **I- Modalités de l'enquête**

#### **1- Objectif de l'enquête**

L'objectif de cette enquête est de dresser un bilan des effets indésirables dermatologiques retrouvés le plus fréquemment chez les patients sous thérapie ciblée anticancéreuse, afin d'améliorer à moyen terme la prise en charge de ces effets indésirables par le pharmacien d'officine. Cette étude invite également les pharmaciens à évoquer les difficultés rencontrées dans la prise en charge dermatologique de ces patients et à évoquer leurs besoins en termes de formations et d'outils d'accompagnement. J'ai tenté à travers ces questionnaires de déterminer le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patients et de démontrer qu'ils ont une place importante à prendre dans leur accompagnement.

#### **2- Type d'étude**

Afin de répondre à la problématique, j'ai réalisé une étude à visée descriptive.

### 3- Population cible

La population cible est constituée d'un échantillon de 15 patients sous thérapie ciblée anticancéreuse orale et de 18 pharmaciens d'officine.

Les patients ont été informés de mon étude par les titulaires de chaque pharmacie, et les questionnaires « patients » ont été remplis avec l'aide d'un pharmacien afin de s'assurer de leur bonne compréhension.

### 4- Cadre spatio-temporelle

L'enquête s'est déroulée au sein de 7 pharmacies d'officine du Tarn et Garonne et de la Haute Garonne après l'accord des titulaires pour y participer. J'ai transmis les questionnaires aux pharmacies participantes et les données ont été recueillies directement auprès des patients et des pharmaciens.

Les premiers questionnaires ont été fournis en mars 2016 et j'ai recueilli les derniers questionnaires en novembre 2016.

## II- Les questionnaires

J'ai élaboré les questionnaires de l'enquête à partir des données de la littérature et de plusieurs questionnaires déjà utilisés pour mener des études dans ce domaine. Ils ont ensuite été adaptés afin qu'ils soient le plus en adéquation possible avec la pratique officinale.

### 1- Questionnaire destiné aux patients

Le questionnaire tel qu'il a été soumis aux patients lors des entretiens est présent en annexe (Annexe I). Il s'agit d'un questionnaire par administration indirecte, c'est-à-dire que l'enquêteur (un pharmacien) pose les questions au patient et complète lui-même le questionnaire à partir des réponses fournies par le patient. Ce mode de recueil d'informations permet de recenser parallèlement les remarques des patients au cours de l'entretien.

Le questionnaire se divise en 3 parties. La première partie vise à regrouper les informations sur le patient, sa maladie et son traitement. La deuxième partie porte sur la place que le patient accorde au pharmacien dans son parcours de soin. Enfin, la dernière partie décrit les effets indésirables dermatologiques développés par les

patients, leur mode d'apparition, leur impact sur leur qualité de vie et leur modalité de prise en charge.

## 2- Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine

Le questionnaire tel qu'il a été soumis aux pharmaciens est présent en annexe (Annexe II). Il s'agit d'un auto-questionnaire qui se divise en 3 parties. La première partie vise à regrouper les informations sur le pharmacien et sur l'officine dans laquelle il travaille. La deuxième partie porte sur les thérapies ciblées anticancéreuses délivrées dans leur officine et leur niveau de connaissance vis-à-vis de ces nouvelles molécules. Enfin, la dernière partie vise à référencer les effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées anticancéreuses auxquels les pharmaciens ont déjà été confrontés et leur capacité à dispenser des conseils appropriés face à ces effets.

### III- Les résultats

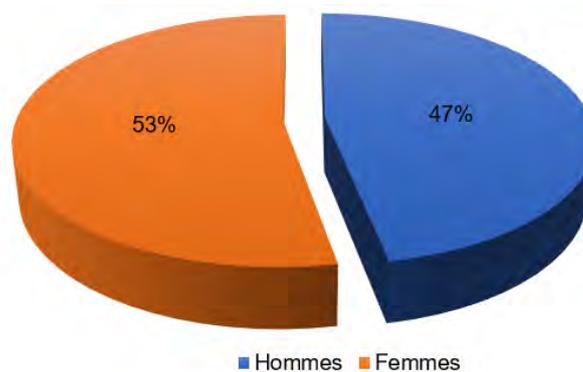
Suite à la diffusion de cette enquête, 15 questionnaires destinés aux patients et 18 questionnaires destinés aux pharmaciens m'ont été retournés. Une fois les questionnaires recueillis, les données ont été enregistrées et analysées à l'aide du logiciel Excel 2013 (Microsoft®). Les résultats sont présentés pour chaque questionnaire dans deux parties distinctes.

#### 1- Questionnaire destiné aux patients

Au total, 15 patients ont suivi un entretien avec un pharmacien d'une durée variant de 15 à 30 minutes. Aucun patient auquel cet entretien a été proposé n'a refusé de participer.

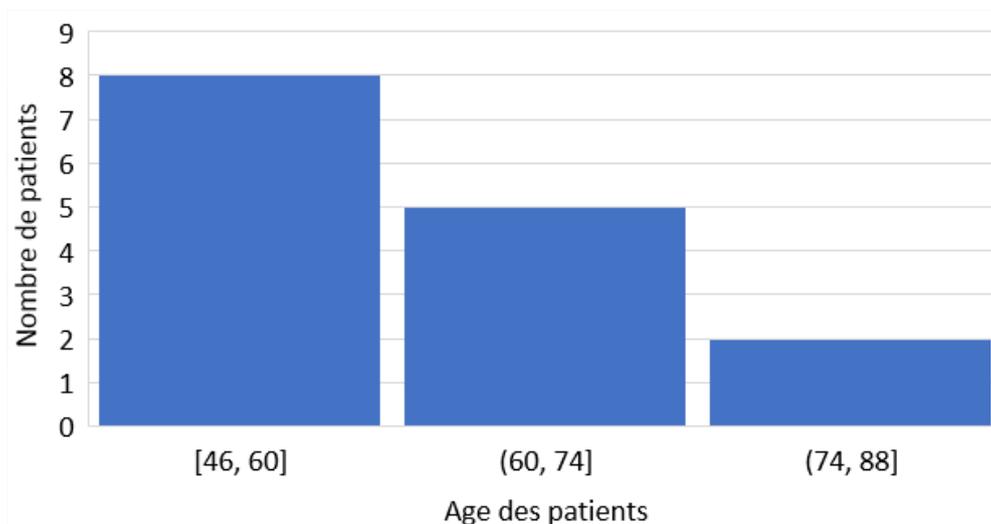
##### a- Informations sur le patient et sur le traitement

L'échantillon de patients est composé à 53% de femmes et à 47% d'hommes (Figure 27).



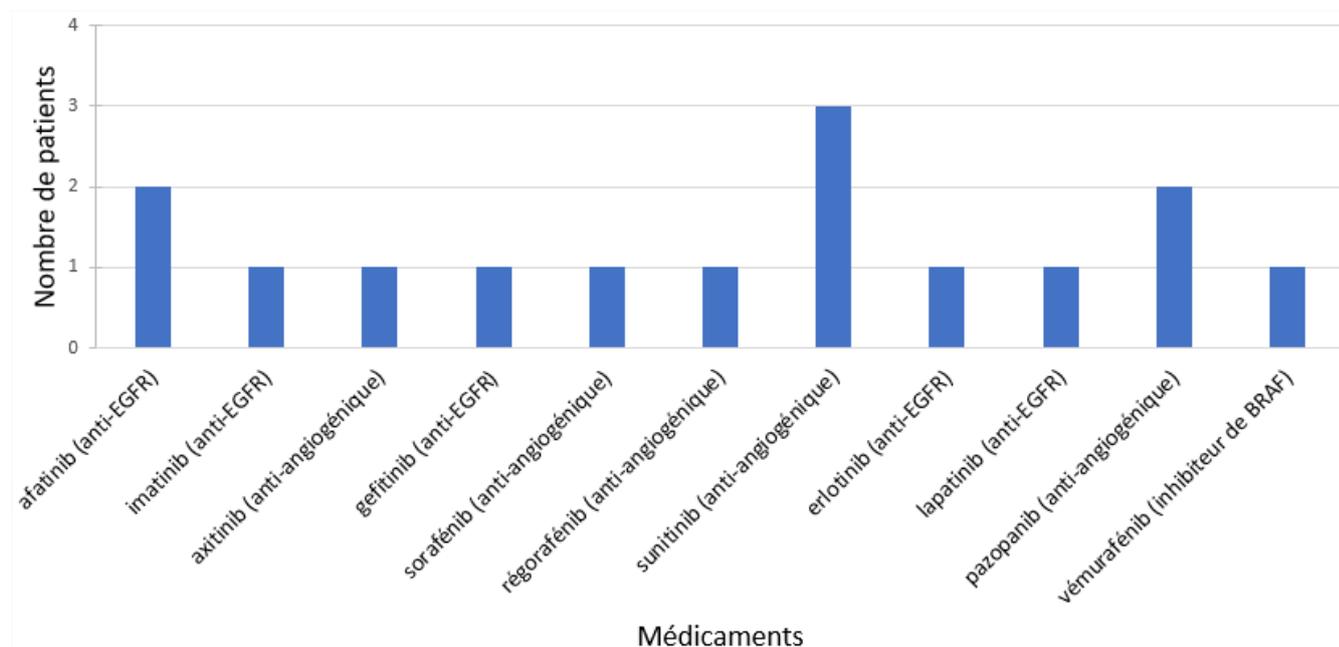
**Figure 27** : Graphique représentant la répartition des patients en fonction de leur sexe

L'âge moyen des patients interrogés est de 61.3 ans et les âges extrêmes (écart-type) sont 46 ans et 81 ans. Les patients jeunes, de moins de 60 ans, sont majoritairement représentés. La répartition des patients par tranche d'âge est représentée dans la *Figure 28*.



**Figure 28 :** Graphique représentant la répartition des patients par tranche d'âge

Tous les patients interrogés sont traités par des médicaments appartenant à la famille des ITK. En effet, seules les thérapies ciblées appartenant à la classe pharmacologique des ITK et étant administrées par voie orale sont disponibles en officine (Figure 29).



**Figure 29 :** Graphique représentant les traitements par thérapie ciblée des patients interrogés

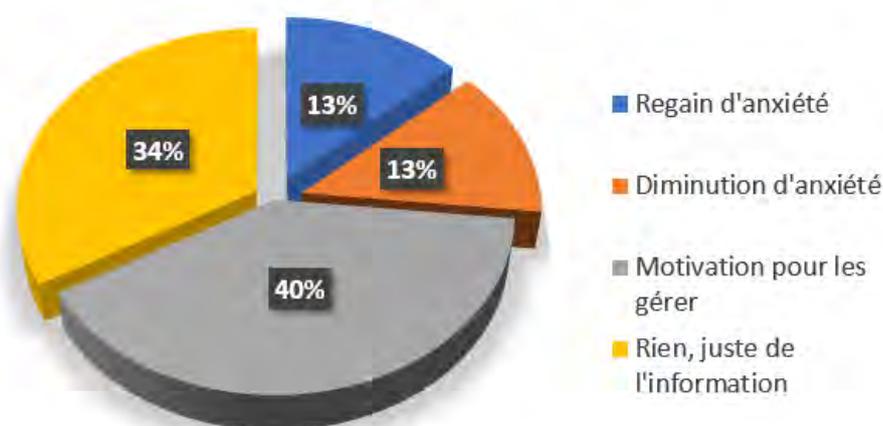
93% des patients déclarent avoir reçu des informations au sujet de leur traitement par thérapie ciblée. On constate que le seul patient à ne pas avoir reçu d'information sur son traitement est le patient le plus âgé, de 81 ans.

80% des patients ont été informés par le médecin spécialiste seul et dans les 20% restants, le médecin traitant a également participé à l'information. Cependant, le pharmacien n'a pas été mentionné alors qu'il faisait partie des propositions de réponse. De plus, 7% des patients ne se sentant pas suffisamment informés déclarent être allés sur internet afin de chercher des renseignements relatifs à leur traitement.

87% des patients déclarent avoir reçu des informations concernant les effets indésirables probables de leur traitement. Parmi les 13% de patients restants, tous auraient souhaité en recevoir.

Dans 60% des cas, le spécialiste seul est à l'origine de l'information, le médecin traitant ayant souvent (33.3%) participé à l'information. L'intervention du pharmacien a été reporté une seule fois, ce qui correspond à 6.7% des cas.

J'ai cherché à évaluer l'effet psychologique sur le patient d'une information précoce sur les effets indésirables. Pour la plus grande partie (40%), l'information leur a apporté une motivation supplémentaire pour gérer au mieux ces effets indésirables. En second lieu (34%), l'information n'a eu aucun effet psychologique sur les patients : ils mentionnent que l'information a bien été reçue mais qu'elle n'a pas eu d'autres conséquences. Par ailleurs, 13% des patients déclarent qu'une information précoce a déclaré une anxiété, tandis que 13% des patients stipulent que cette même information a diminué leur anxiété (*Figure 30*).



**Figure 30** : Graphique représentant l'effet sur les patients d'une information précoce sur les effets indésirables

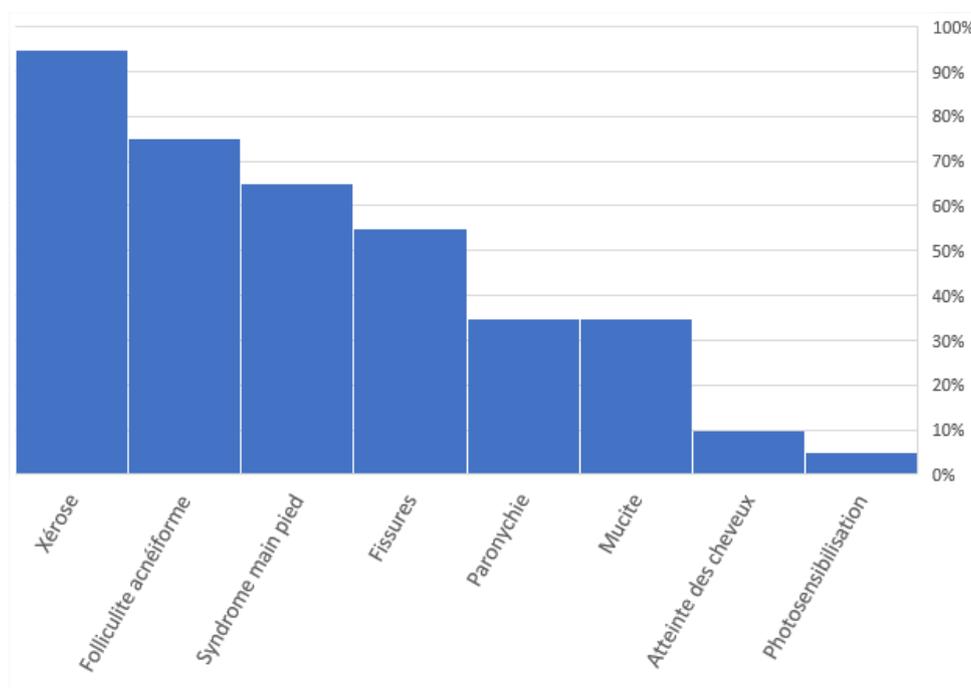
87% des patients pensent être suffisamment informés sur leur maladie, 67% des patients considèrent avoir reçu suffisamment d'informations sur leur traitement et seulement 47% des patients déclarent être assez informés sur les effets indésirables de leur traitement.

#### b- Place du pharmacien dans la prise en charge

Seulement 13% des patients estiment que le pharmacien a un rôle à jouer dans l'information sur leur maladie. Cependant, 87% pensent que le pharmacien doit être impliqué dans l'information sur leur traitement. Et 93% des patients pensent que le pharmacien doit intervenir dans la prise en charge des effets indésirables de leur traitement.

#### c- Effets indésirables dermatologiques

87% des patients interrogés ont développé un effet secondaire dermatologique suite à la prise de leur médicament. Les trois effets indésirables les plus fréquemment observés sont respectivement la xérose cutanée, la folliculite acnéiforme et le syndrome main pied. La figure 31 présente l'ensemble des effets indésirables retrouvés chez les patients interrogés.



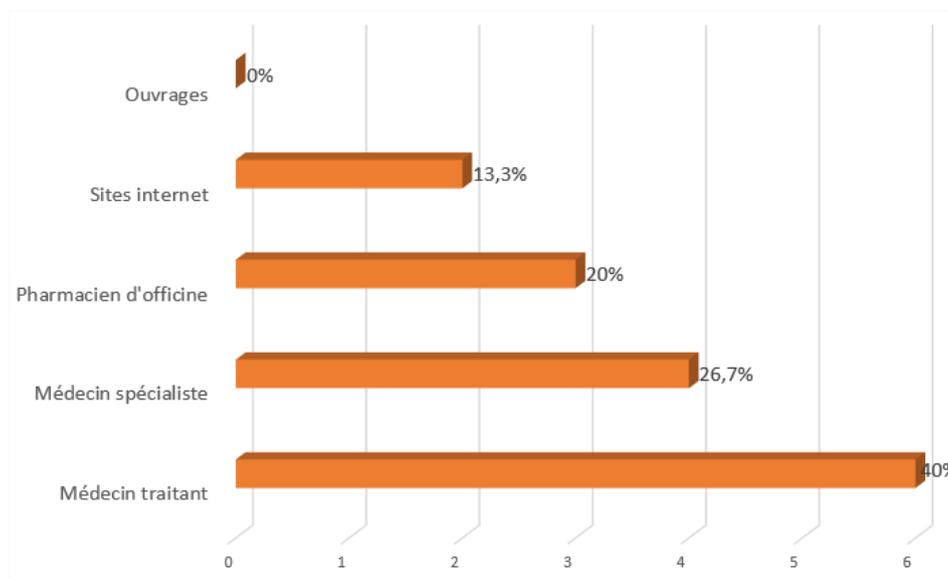
**Figure 31 :** Graphique représentant les effets indésirables survenus chez les patients interrogés

En moyenne chaque patient a ressenti 2 effets indésirables cutanées.

Dans 73% des cas les patients n'avaient pas été mis au courant de la possible survenue de ces effets indésirables dermatologiques. Dans 60 % des cas le médecin spécialiste seul a donné ces informations et dans 33 % des cas par le médecin traitant a donné ces informations. L'intervention du pharmacien a été recensé une seule fois.

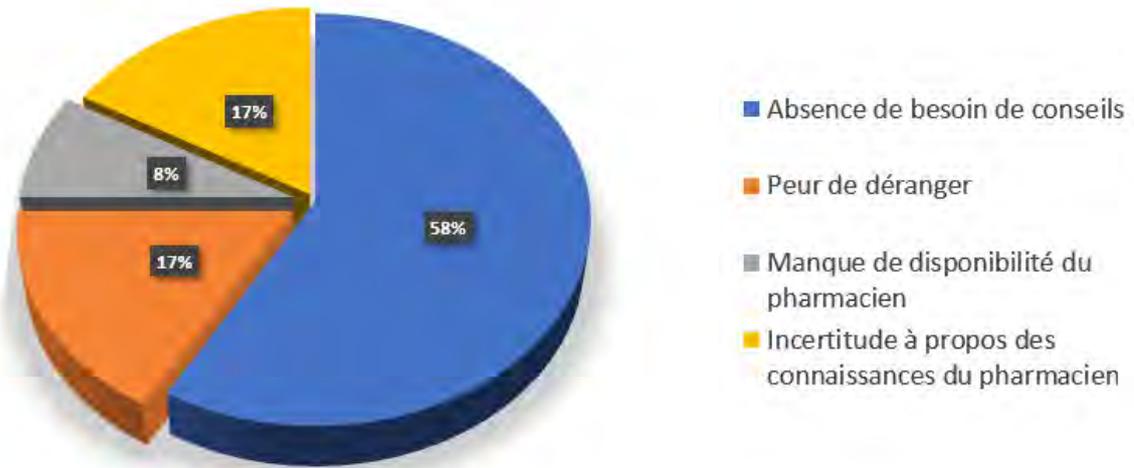
A la question « Ces problèmes dermatologiques affectent-ils votre qualité de vie ? », les patients ayant constaté des effets indésirables répondent « oui » à 60 %.

En cas de survenue d'un effet indésirable dermatologique, 66% des patients ont recherché de l'aide. Tous les patients désirant de l'aide ont osé manifester leurs besoins. Les 34% de patients restants qui n'ont pas reçu cette aide n'en ressentaient pas le besoin. On constate que plus le patient est jeune, plus il a recherché de l'aide. La majorité des patients ont demandé une consultation à leur médecin traitant. Les autres personnes mises à contribution sont présentées dans la figure suivante.



**Figure 32 :** Graphique représentant l'origine de l'aide en cas de survenue d'effets indésirables

20% des patients interrogés ont demandé des conseils à leur pharmacien suite à la survenue d'effets indésirables dermatologiques. Parmi les autres patients n'ayant pas demandé de conseils, la raison principale à 58% est l'absence de besoins de conseils. L'ensemble des autres raisons données concerne plutôt le pharmacien et l'environnement officinal (Figure 33).



**Figure 33 :** Graphique représentant les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas demandé conseils à leur pharmacien

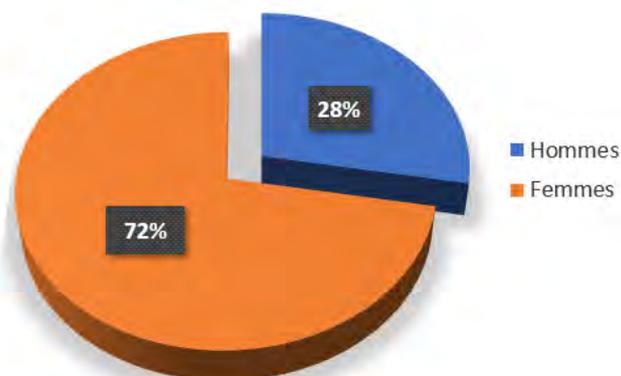
Le pharmacien a répondu aux attentes du patient dans 100% des cas. Tous les patients pensent que leur pharmacien a un rôle de conseil à jouer dans la prévention et la prise en charge des effets indésirables dermatologiques liés aux thérapies ciblées.

## 2- Questionnaire destiné aux pharmaciens

### a- Informations générales sur le pharmacien et l'officine

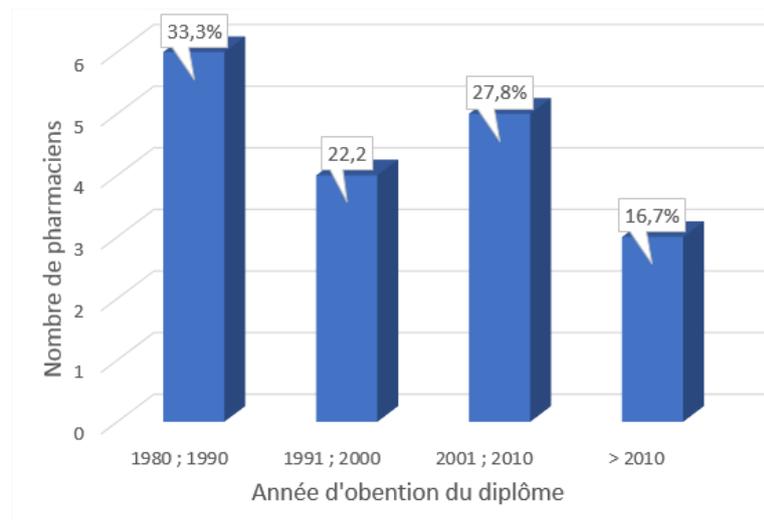
Les premières questions portent sur le statut du pharmacien et le type de pharmacie dans laquelle il/elle exerce. Cela a permis d'identifier la population interrogée.

72% des pharmaciens ayant répondu à ce questionnaire sont des femmes (*Figure 34*).



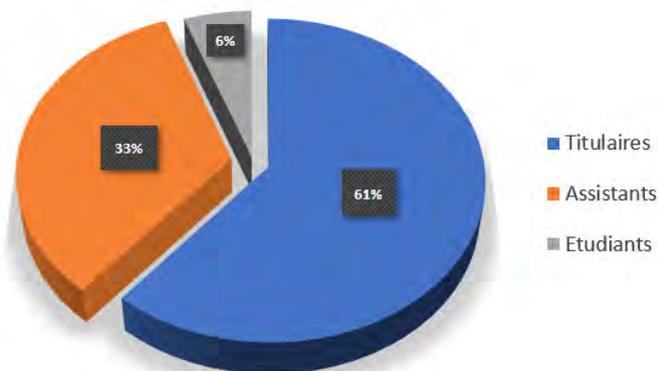
**Figure 34 :** Graphique représentant la répartition des pharmaciens selon le sexe

Toutes les générations de pharmaciens sont représentées dans cette étude (*Figure 35*). En effet, on constate que l'expérience professionnelle varie de quelques mois à 34 ans. De plus, 36 ans séparent les plus anciens diplômés des plus récents. Les pharmaciens les plus représentés sont ceux ayant obtenu leur diplôme entre 1980 et 1990 (33.3%) et ceux comptant entre 7 et 16 années d'expérience (27.8%). Les pharmaciens ayant participé à cette étude ont en moyenne 18 années d'expérience professionnelle.



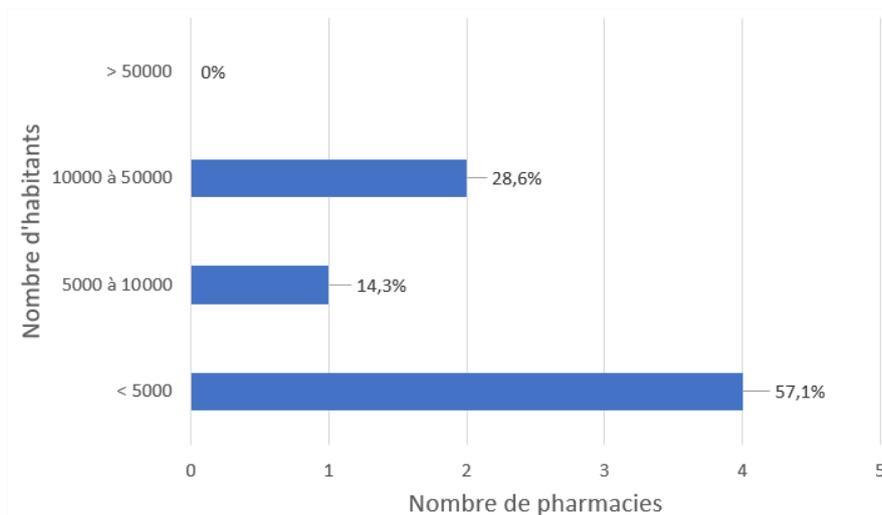
**Figure 35 :** Graphique représentant la répartition des pharmaciens selon l'année d'obtention du diplôme

Les pharmaciens concernés par cette étude sont majoritairement des pharmaciens titulaires, devant les pharmaciens assistants, puis les étudiants en pharmacie. Aucun pharmacien remplaçant n'a été identifié (*Figure 36*).



**Figure 36 :** Graphique représentant le statut des pharmaciens ayant répondu au questionnaire

On constate que la majeure partie des pharmacies incluses (57.1%) dans cette étude sont situées en zone rurale (population inférieure à 5000 habitants). 14.3% sont situées dans des villes comprenant entre 5000 et 10 000 habitants et 28.6% sont localisées dans des villes de 10 000 à 50 000 habitants. Les pharmacies situées dans des villes de plus de 50 000 habitants ne sont pas représentées dans cette étude (Figure 37).

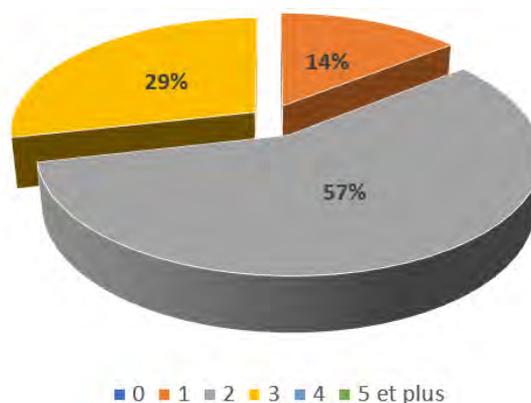


**Figure 37 :** Graphique représentant la population des pharmacies incluses dans l'étude

#### b- Les thérapies ciblées à l'officine

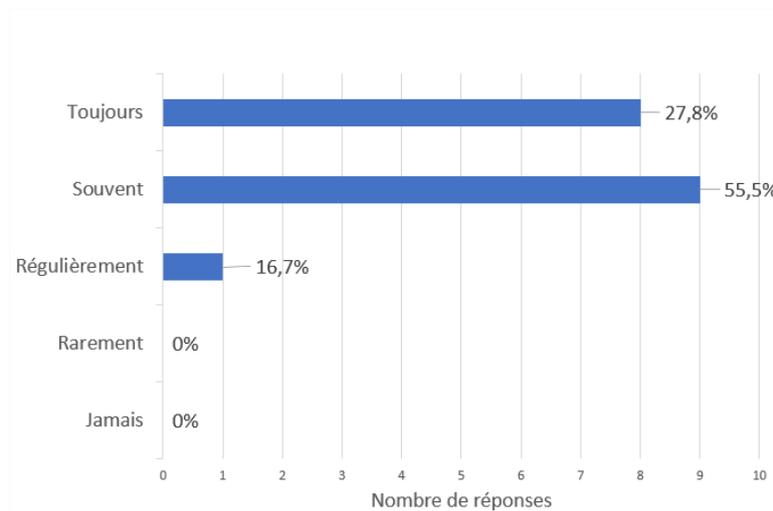
Cette partie traite de la place des thérapies ciblées dans l'exercice officinal au quotidien.

Il a été demandé aux pharmaciens d'estimer le nombre de patients sous thérapie ciblée dans leur officine. Il en ressort que peu de thérapies ciblées y sont dispensées. En effet, toutes les pharmacies d'officine interrogées suivent au moins un patient sous thérapie ciblée, mais aucune n'en suit 4 ou au-delà de 4. La majorité des pharmacies compte deux patients sous thérapie ciblée (57%) (Figure 38).



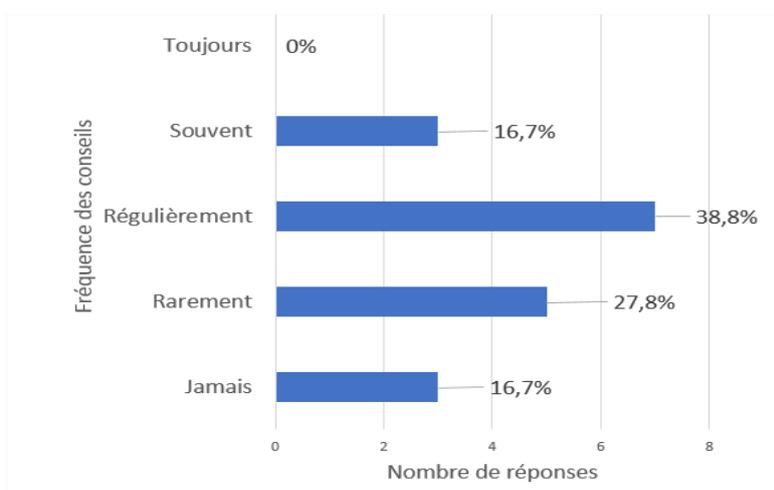
**Figure 38 :** Graphique représentant le nombre de patients sous thérapie ciblée par officine interrogée

Les pharmaciens sont majoritairement souvent informés de la pathologie de leur patient (55.5% des cas). Dans 27.8% des cas, ils affirment même avoir toujours connaissance de la maladie de leur patient. Aucun des pharmaciens interrogés ne connaît pas la maladie de son patient. Cela démontre que les pharmaciens interrogent les patients sur leur maladie et que ces derniers se confient à leur pharmacien (*Figure 39*).



**Figure 39 :** Graphique représentant la connaissance de la pathologie du patient par le pharmacien

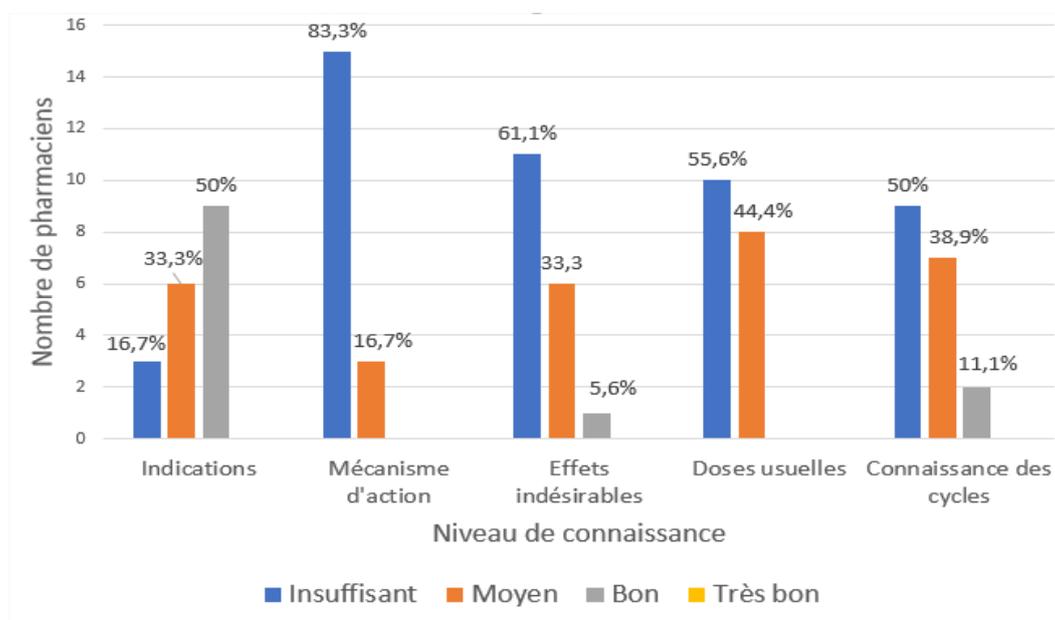
L'information du patient sur son traitement par thérapie ciblée s'effectue habituellement lors de la première dispensation. Or cette étude montre qu'aucun des pharmaciens ne conseille systématiquement son patient lors d'une première délivrance ou l'informe de la possible survenue d'effets indésirables dermatologiques. 55.5% des pharmaciens le font souvent ou régulièrement et 44.5% le font rarement voire jamais (*Figure 40*).



**Figure 40 :** Graphique représentant la fréquence des conseils par le pharmacien lors d'une première dispensation de thérapie ciblée

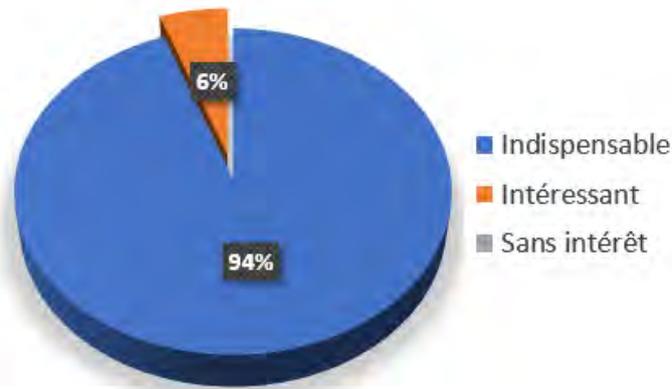
De plus, 67% des pharmaciens déclarent ne pas disposer de supports d'informations relatifs aux thérapies ciblées, qui pourraient les aider dans les conseils à donner lors d'une première dispensation.

Quelques questions de connaissances relatives aux thérapies ciblées ont ensuite été posées aux pharmaciens (*Figure 41*). Quelque soit le domaine abordé, aucun pharmacien n'estime que son niveau de connaissance est « très bon ». Les pharmaciens considèrent avoir des connaissances solides sur l'indication des médicaments, suivi par la connaissance des cycles. Au contraire, les doses usuelles et le mécanisme d'action des médicaments sont majoritairement méconnues par les pharmaciens. Concernant les effets indésirables, 61.1% des pharmaciens jugent leurs connaissances insuffisantes et 38.9% estiment qu'elles sont moyennes ou bonnes.



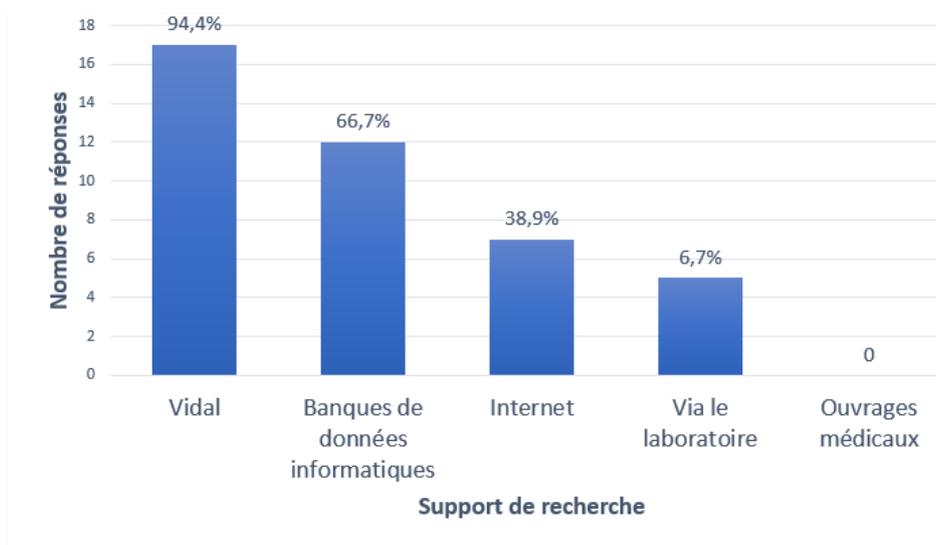
**Figure 41 :** Graphique représentant le niveau de connaissance des pharmaciens sur les thérapies ciblées

Pourtant, 94% des pharmaciens jugent que ces connaissances sont indispensables et 6% intéressantes (*Figure 42*).



**Figure 42 :** Graphique représentant les taux de réponse à la question : Comment jugez-vous l'importance de ces connaissances ?

A la question, « si besoin, où cherchez-vous ces informations ? », plusieurs réponses pouvant être choisies, les pharmaciens ont majoritairement répondu à 94.4% « sur le Vidal », suivi à 66.7% par « le logiciel informatique », puis à 38.9% « sur Internet » et enfin 6.7% demandent des informations directement auprès du laboratoire (Figure 43).



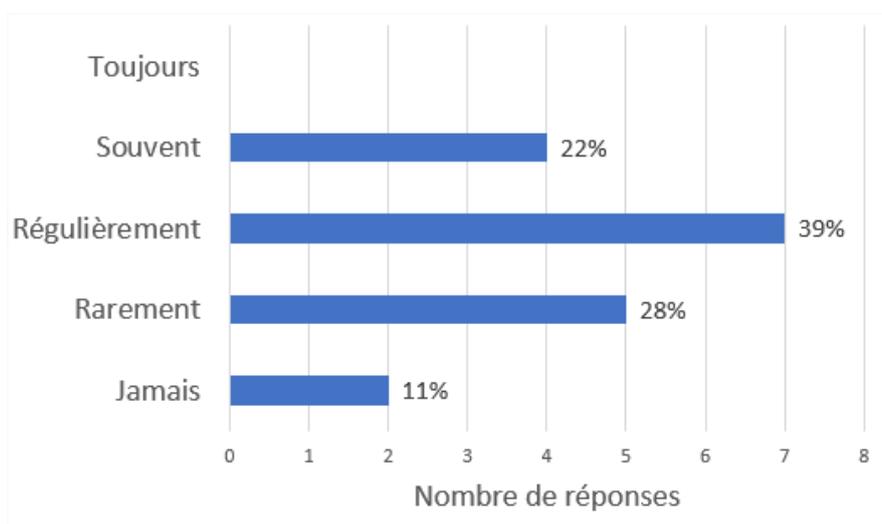
**Figure 43 :** Graphique représentant le type de support utilisé pour la recherche d'informations relatives aux thérapies ciblées

### c- Les effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées

Cette partie du questionnaire permet de prendre connaissance des principaux effets indésirables dermatologiques dues aux thérapies ciblées auxquels sont confrontés les pharmaciens, et comment ils jugent leur capacité à dispenser des conseils appropriés face à cette toxicité cutanée.

Tout d'abord 67% des pharmaciens ne savent pas que la toxicité cutanée est l'un des principaux effets indésirables des thérapies ciblées.

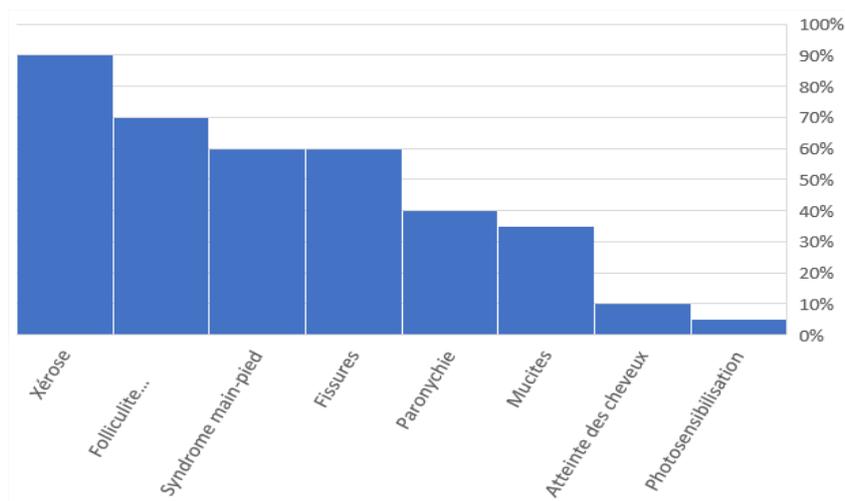
Au total, 22% des patients demandent souvent conseil à leur pharmacien suite à la survenue d'effets indésirables dermatologiques, et 11% ne demandent jamais conseil (*Figure 44*).



**Figure 44** : Graphique représentant la fréquence des demandes de conseils du patient au pharmacien suite à la survenue d'un effet indésirable dermatologique sous thérapie ciblée

Il a ensuite été demandé aux pharmaciens, quels étaient les 3 effets indésirables dermatologiques auxquels ils étaient le plus souvent confrontés à l'officine (*Figure 45*). On retrouve dans l'ordre décroissant :

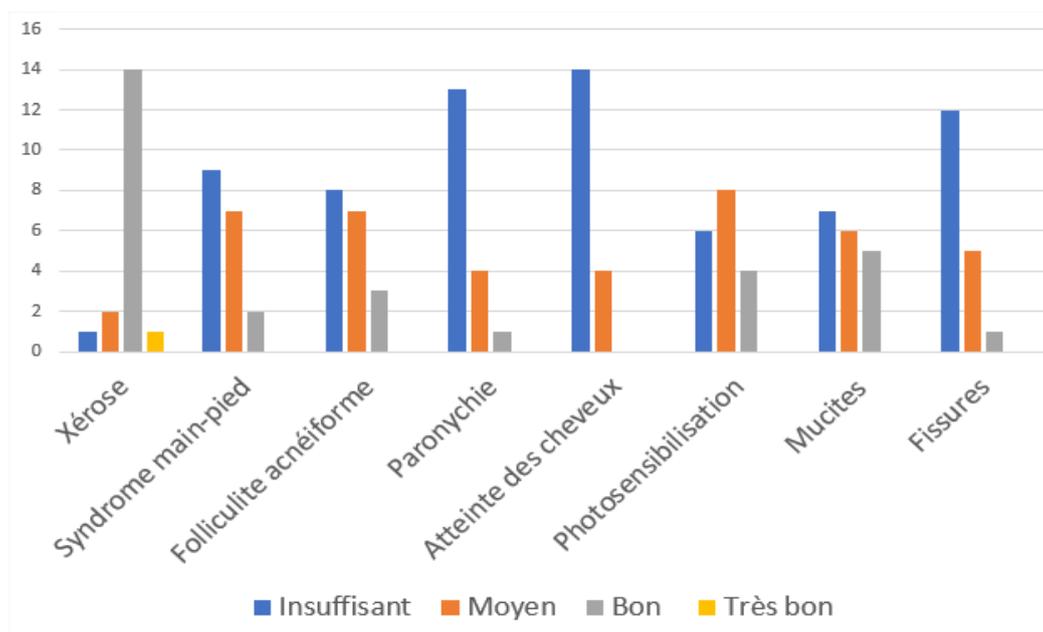
- La xérose
- La folliculite acnéiforme
- Le syndrome main-pied et les fissures
- Les paronychies
- Les mucites
- L'atteinte des cheveux
- La photosensibilisation



**Figure 45 :** Graphique représentant les effets indésirables dermatologiques dues aux thérapies ciblées auxquels sont confrontés les pharmaciens

Les pharmaciens ont ensuite répondu à la question « Comment jugez-vous votre capacité à conseiller le patient vis-à-vis de la prévention et de la gestion de ces effets indésirables ? »

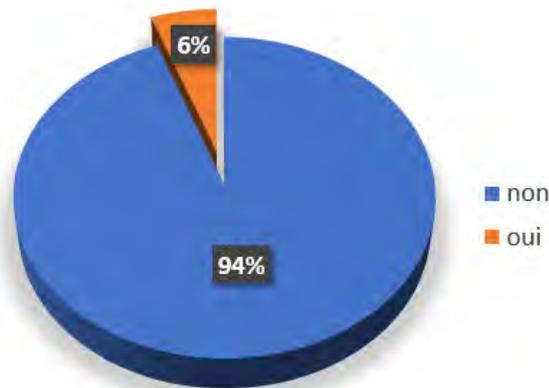
Pour un grand nombre d'effets indésirables (syndrome main-pied, folliculites, paronychie, atteinte des cheveux, mucites et fissures), les pharmaciens pensent que leur capacité à dispenser un conseil approprié est insuffisante. Au contraire, ils estiment pouvoir dispenser de bons conseils face à une xérose cutanée. Enfin, ils considèrent que leurs connaissances sont moyennes pour conseiller une réaction de photosensibilisation (Figure 46).



**Figure 46 :** Graphique représentant la capacité à dispenser un conseil approprié en fonction de l'effet indésirable des thérapies ciblées

Les pharmaciens expriment à 72% avoir des difficultés pour évaluer l'importance et la gravité de la toxicité cutanée des thérapies ciblées.

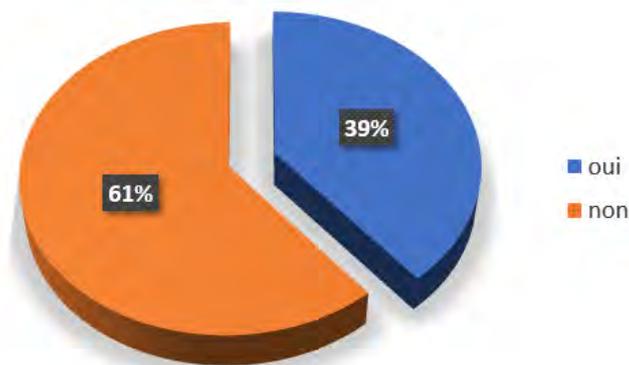
Face à ces effets indésirables, seulement 6% des pharmaciens jugent avoir reçu un enseignement suffisant au cours de leur cursus universitaire, de leurs formations ou durant leur pratique professionnelle pour gérer les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées (Figure 47).



**Figure 47 :** Graphique représentant les taux de réponse à la question : Pensez-vous avoir reçu une formation suffisante pour gérer les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées ?

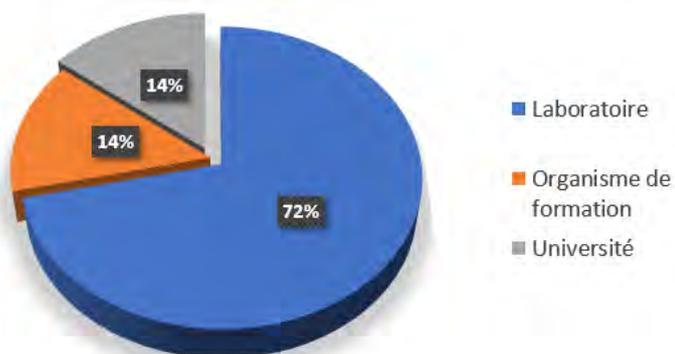
Puis il a été demandé aux pharmaciens les raisons pouvant expliquer leur niveau de connaissance insuffisant. Les principales causes évoquées sont l'insuffisance des enseignements en oncologie au cours du cursus universitaire (on note que les pharmaciens participant à l'étude ont en moyenne 18 années d'exercice professionnel et que les thérapies ciblées n'étaient pas encore sur le marché). Viennent ensuite le manque de formations en oncologie au cours de leur pratique professionnelle, et le fait que la prise en charge de patients sous thérapie ciblée dans leur officine est restreinte.

Au cours de ces 5 dernières années, 61% des pharmaciens n'ont pas suivi de formations sur les thérapies ciblées alors que ce sont de nouvelles molécules mises sur le marché. Par ces réponses, les pharmaciens expriment leurs besoins en termes de formation (Figure 48).



**Figure 48 :** Graphique représentant les taux de réponse à la question : Avez-vous suivi des formations sur les thérapies ciblées durant les 5 dernières années ?

Parmi les pharmaciens ayant reçu une formation au cours des 5 années précédentes, 72% d'entre elles ont été faites par un laboratoire (*Figure 49*).



**Figure 49 :** Graphique représentant les sources de formation sur les thérapies ciblées anticancéreuses

Tous les pharmaciens interrogés sont intéressés par la distribution à l'officine de fiches d'information pouvant servir de support dans la prise en charge des effets indésirables dermatologiques les plus fréquemment rencontrés chez les patients sous thérapie ciblée.

#### IV- Discussion

Le but de cette enquête était de déterminer les principaux effets indésirables cutanés rencontrés chez les patients sous thérapie ciblée et d'évaluer les besoins en termes d'information vis-à-vis de ces effets indésirables tant auprès des patients que chez les pharmaciens.

##### 1- Limites de l'étude

La petite taille de l'échantillon constitue la principale limite de cette étude car elle inclut seulement 15 patients et 18 pharmaciens d'officine. Cela s'explique tout d'abord par une contrainte de temps car l'étude s'est déroulée sur une courte période (8 mois) et par les difficultés rencontrées pour que des pharmacies acceptent de participer à l'étude. D'autres part, le faible nombre de patients sollicités est expliqué par un nombre réduit de patient sous thérapie ciblée par officine.

##### 2- Interprétation des résultats

Les patients interrogés dans cette étude étaient généralement bien informés sur leur traitement et les principaux effets indésirables par leur médecin spécialiste. Cependant, trop peu de patients ont été informé de la toxicité cutanée des thérapies ciblées (27% seulement) alors que 87% d'entre eux ont déclaré un effet indésirable dermatologique au cours de leur traitement. En moyenne un patient déclarera deux effets indésirables dermatologiques au cours de son traitement. Face à la survenue d'effets cutanés, certains patients (42%) n'osent pas avertir leur médecin ou leur pharmacien par peur de déranger. La prévention et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets sont des points importants sur lesquels le pharmacien a un rôle à jouer et sur lesquels il doit insister auprès du patient lors de l'initiation et tout au long du traitement. En effet, tous les patients interrogés pensent que le pharmacien devrait les informer sur leur traitement et sur la survenue des effets indésirables cutanés.

Cette étude met en évidence que la majorité des pharmaciens sont insuffisamment formés sur les mécanismes d'action des thérapies ciblées, leurs doses thérapeutiques et leurs effets indésirables dermatologiques. Cela s'explique par la nouveauté de ces molécules et par le faible nombre de thérapies ciblées étant dispensées par officine. La majorité des pharmaciens ne se sentent pas à l'aise pour

conseiller des patients ayant développé une toxicité cutanée dû à leur traitement. Ainsi, un besoin évident d'information sur la prise en charge des effets indésirables dermatologiques liés aux thérapies ciblées ressort de ce travail.

Les pharmaciens d'officine seront de plus en plus amenés à délivrer des thérapies ciblées au cours des prochaines années et 80% des patients sous thérapie ciblée développeront un voire deux effets indésirables cutanée au cours de leur traitement. Ces effets indésirables délétères comme le syndrome main-pied, la folliculite ou la stomatite peuvent entraîner un handicap fonctionnel et/ou psychologique important. La gêne occasionnée dans la réalisation des activités de la vie quotidienne peut être à l'origine d'une diminution de l'observance vis-à-vis de son traitement.

De plus, la survenue de ces effets génère la prescription de soins de support, ce qui engendre une augmentation du coût de la prise en charge, déjà onéreuse. Une mauvaise observance liée à ces effets indésirables peut également entraîner des dépenses supplémentaires car elle risque d'aggraver la maladie et d'induire un allongement de la durée des soins.

La toxicité cutanée pouvant être facilement prévenue et prise en charge à l'officine, j'ai réalisé des fiches pratiques à l'usage des pharmaciens sur les effets indésirables dermatologiques les plus fréquemment retrouvés chez ces patients. Le but de cet outil est d'optimiser la prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées, de potentialiser l'efficacité des soins et de générer des économies. Ces fiches reprennent les thérapies ciblées pouvant entraîner l'effet indésirable concerné, la description de l'effet indésirable ainsi qu'une photographie servant de repère visuel, et enfin les moyens de prévention et de prise en charge. Concernant la gestion de ces effets, les données contenues dans ces fiches ne sont pas exhaustives, car elles ne regroupent que les solutions à portée du pharmacien d'officine. Ce choix a été pris dans un souci de clarté et de simplicité d'utilisation. Ces fiches sont retrouvées en annexe (Annexe IV à XI).

Il serait intéressant de distribuer ces fiches à un nombre choisi d'officines accueillant plusieurs patients sous thérapies ciblées, et de recueillir les retours des pharmaciens sur l'utilité de cet outil afin de l'optimiser. Cela permettrait de confirmer

ou d'infirmier l'utilité de cet outil et de dégager les points à améliorer pour répondre au mieux aux besoins des pharmaciens.

## CONCLUSION

L'arrivée des thérapies ciblées sur le marché du médicament représente une grande avancée thérapeutique dans le domaine de l'oncologie. Le développement et la disponibilité de ces nouvelles molécules à l'officine bouscule les modalités de prise en charge du cancer et dote le pharmacien de nouvelles responsabilités qui le place au cœur du dispositif d'accompagnement des patients cancéreux.

Bien que ces thérapies disposent d'un mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies conventionnelles, elles exposent à la survenue de nouveaux effets et notamment à une toxicité cutanée importante qui est considéré comme un effet attendu aux thérapies ciblées. Le pharmacien d'officine doit être averti au mieux des moyens de prévention et de gestion de cette toxicité cutanée afin de permettre une meilleure prise en charge de ses patients. Ce rôle est d'autant plus important que l'observance du traitement et la qualité de vie du patient reposent en partie sur les moyens de prévention et les conseils fournis par le pharmacien.

C'est dans ce contexte d'amélioration de la prise en charge des patients sous thérapie ciblée que j'ai réalisé cette thèse. Après avoir réalisé une enquête auprès de patients et de pharmaciens d'officine visant à dresser un bilan sur la prise en charge de la toxicité cutanée des thérapies ciblées, j'ai constaté qu'il était nécessaire de mettre en place des outils pour faciliter le travail du pharmacien et améliorer le suivi des patients. En effet, le pharmacien est un repère rassurant pour le patient, et pour répondre à ses attentes, il se doit de renforcer ses acquis et de s'engager dans une démarche d'accompagnement pro-active. En anticipant ses besoins et ainsi en répondant à ses inquiétudes, le pharmacien s'implique auprès du patient dans son combat contre la maladie. Afin d'aider les pharmaciens dans leur pratique officinale, j'ai réalisé des fiches pratiques servant de support pour la reconnaissance, la prévention et la gestion de la toxicité cutanée des thérapies ciblées. Afin de savoir si ces fiches représentent un outil d'accompagnement intéressant, elles devraient pouvoir être testées par les officinaux afin de les consolider et d'envisager leur diffusion.

## **ANNEXES**

**Annexe I : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015**

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
<b>INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE</b>	<b>AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE</b>
Afatinib <sup>AM</sup>	Cetuximab <sup>AM</sup>
Axitinib	Panitumumab <sup>AM</sup>
Osimertinib <sup>AM</sup> (ATU de cohorte)	Pertuzumab <sup>AM</sup>
Bosutinib <sup>AM</sup>	Ramucirumab
Cabozantinib	Trastuzumab <sup>AM</sup>
Ceritinib <sup>AM</sup>	Trastuzumab emtansine <sup>AM</sup>
Cobimetinib <sup>AM</sup>	
Crizotinib <sup>AM</sup>	
Dabrafenib <sup>AM</sup>	
Dasatinib <sup>AM</sup>	
Erlotinib <sup>AM</sup>	<b>AUTRES BIOMÉDICAMENTS</b>
Everolimus	Aflibercept
Gefitinib <sup>AM</sup>	Bevacizumab
Ibrutinib	Denosumab
Idelalisib	
Imatinib <sup>AM</sup>	
Lapatinib <sup>AM</sup>	
Lenvatinib	
Nilotinib <sup>AM</sup>	
Nintedanib	
Palbociclib (ATU de cohorte)	
Pazopanib	
Ponatinib <sup>AM</sup>	
Regorafenib	
Ruxolitinib	
Sonidégib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimus	
Trametinib <sup>AM</sup>	
Vandetanib	
Vemurafenib <sup>AM</sup>	
Vismodégib	
<b>AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES</b>	
Olaparib <sup>AM</sup>	

## Annexe II : Questionnaire destiné aux patients

Elodie MAS  
Etudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie



Ce questionnaire est réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice de Docteur en pharmacie. Il a pour but de dresser un bilan des effets indésirables cutanés provoqués par la prise de médicaments anticancéreux afin de permettre une meilleure prise en charge par les pharmaciens. Ce questionnaire est à remplir par le patient avec l'aide du pharmacien. En vous remerciant par avance pour votre participation.

### Questionnaire destiné aux patients sous thérapie ciblée à l'officine

#### Informations sur le patient et le traitement

- 1/ Age : ..... ans
- 2/ Sexe : Homme  Femme
- 3/ Pour quelle maladie êtes-vous traité(e) ? .....
- 4/ Quel est le nom du médicament que vous prenez actuellement pour votre maladie ? (Nom + posologie).....
- 5/ Depuis quand êtes-vous traité par ce médicament ? .....
- 6/ Avez-vous reçu des informations au sujet de votre traitement par thérapie ciblée ?
- OUI  NON
- 7/ Si oui, qui vous a fourni ces informations ?
- Médecin spécialiste
  - Médecin traitant
  - Pharmacien
  - Site internet
  - Autre, Préciser : .....

8/ Avez-vous reçu des informations au sujet des effets indésirables de votre traitement ?

OUI  NON

9/ Si oui, qui vous a fourni ces informations ?

- Médecin spécialiste
- Médecin traitant
- Pharmacien
- Site internet
- Autre, Préciser : .....

10/ Si non, auriez-vous aimé en recevoir ?

OUI  NON

11/ Quel a été l'effet sur vous de la connaissance des effets éventuels de la thérapie ciblée ?

- Une diminution de l'anxiété vis-à-vis du traitement
- Un regain de l'anxiété vis-à-vis du traitement
- Rien, juste de l'information
- Une motivation supplémentaire pour les gérer
- Autre, Préciser : .....

12/ Pensez-vous être suffisamment informés sur :

- Votre maladie ?

OUI  NON

- Votre traitement ?

OUI  NON

- Les effets indésirables de votre traitement ?

OUI  NON

### Place du pharmacien dans la prise en charge

1/ Pensez-vous que votre pharmacien :

- A un rôle à jouer dans l'information sur votre maladie ?

OUI  NON

- A un rôle à jouer dans l'information sur votre traitement ?

OUI  NON

- A un rôle à jouer dans la prise en charge des effets indésirables de votre traitement ?

OUI  NON

### Effets indésirables dermatologiques

1/ Avez-vous eu des problèmes de peau suite à la prise de ce médicament ?

OUI  NON

2/ Si oui, lesquels ?

Préciser pour chaque effet indésirable coché, le temps au bout duquel il est apparu.

	Délag d'apparition
<input type="checkbox"/> Xérose	
<input type="checkbox"/> Syndrome main-pied	
<input type="checkbox"/> Folliculite acnéiforme	
<input type="checkbox"/> Paronychie	
<input type="checkbox"/> Mucites	
<input type="checkbox"/> Atteinte des cheveux (alopécie, dépigmentation, modification de la texture, ....)	
<input type="checkbox"/> Photosensibilisation	
<input type="checkbox"/> Fissures	
<input type="checkbox"/> Autre, Préciser : .....	
.....	
.....	

3/ Aviez-vous été mis au courant de la possible survenue de ces problèmes de peau ?

OUI  NON

4/ Si oui, par qui ?

- Médecin spécialiste
- Médecin généraliste
- Pharmacien
- Internet
- Autre, Préciser : .....

5/ Ces problèmes dermatologiques affectent-ils votre qualité de vie ?

- Pas du tout
- Un peu

- Moyennement
- Beaucoup

6/ Avez-vous cherché de l'aide pour gérer ces effets indésirables ?

OUI  NON

7/ Où avez-vous cherché (ou auriez-vous) cherché cette aide ?

- Auprès de votre médecin spécialiste
- Auprès de votre médecin traitant
- Auprès de votre pharmacien d'officine
- Consultation d'ouvrages
- Consultation de sites internet
- Autre, Préciser : .....

8/ Avez-vous déjà demandé des conseils à votre pharmacien d'officine suite à la survenue d'effets indésirables dermatologiques ?

OUI  NON

9/ Si non, pourquoi n'en avez-vous pas parlé ?

- Absence de besoin de conseils
- Peur de déranger
- Manque de disponibilité du pharmacien
- Incertitude à propos des connaissances du pharmacien
- Autre, Préciser : .....

10/ Si oui, a-t-il répondu à vos attentes ?

OUI  NON

11/ Pensez-vous que votre pharmacien a un rôle de conseil à jouer dans la prévention et la prise en charge des effets indésirables dermatologiques liés aux thérapies ciblées ?

OUI  NON

## Annexe III : Questionnaire destiné aux pharmaciens

Elodie MAS  
Etudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie



Ce questionnaire est réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice de Docteur en pharmacie dont le sujet est « La prise en charge dermatologique à l'officine des patients sous thérapie ciblée anticancéreuse ».

Le but de ce questionnaire est de dresser un bilan des effets indésirables dermatologiques retrouvés chez les patients sous thérapie ciblée anticancéreuse, et de permettre à moyen terme une meilleure prise en charge de ces effets indésirables à l'officine.

En vous remerciant par avance pour votre participation.

### Questionnaire destiné aux pharmaciens

#### Informations générales sur le pharmacien et l'officine

1/ Ville / Code postal : .....

2/ Sexe : Homme  Femme

3/ Age : .....

4/ Année d'obtention du diplôme : .....

5/ Nombre d'années de pratique en tant que pharmacien : .....

6/ Votre statut dans la pharmacie :

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien assistant
- Pharmacien remplaçant
- Etudiant en pharmacie

7/ Nombre d'habitants dans la ville où vous travaillez : .....

Les thérapies ciblées à l'officine

1/ Environ combien de patients traités par thérapie ciblée anticancéreuse suivez-vous dans votre officine ? (Voir la liste des spécialités concernées)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5 et plus

2/ Connaissez-vous la pathologie du patient à qui vous délivrez une thérapie ciblée ?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

3/ Quels sont les thérapies ciblées que vous dispensez dans votre quotidien ?

.....  
.....  
.....

4/ Lors de la première délivrance, à quelle fréquence informez-vous les patients sur leur traitement et sur la possible survenue d'effets indésirables dermatologiques ?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

5/ Disposez-vous de supports d'information sur les thérapies ciblées ?

OUI  NON

6/ Comment jugez-vous le niveau de vos connaissances concernant les thérapies ciblées anticancéreuses disponibles à l'officine :

	Insuffisant	Moyen	Bon	Très bon
Indications thérapeutiques de ces médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mécanisme d'action	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets indésirables propres à chaque molécule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doses usuelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fréquence d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7/ Comment jugez-vous l'importance de ces connaissances ?

- Sans intérêt
- Intéressant
- Indispensable

8/ Si besoin, où cherchez-vous ces informations ?

- Via le laboratoire
- Vidal
- Banque de données informatiques (logiciel)
- Ouvrages médicaux
- Internet
- Autre, Préciser : .....

### Effets indésirables dermatologiques causés par les thérapies ciblées

1/ Savez-vous que la toxicité cutanée est un effet indésirable fréquent des thérapies ciblées ?

OUI  NON

2/ A quelle fréquence les patients sous thérapie ciblée anticancéreuse demandent-ils conseil suite à la survenue d'effets indésirables dermatologiques ?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Très souvent

3/ A quels effets indésirables dermatologiques êtes-vous le plus souvent confrontés ? (Cocher 3 réponses)

- Xérose
- Syndrome main-pied
- Folliculite acnéiforme
- Paronychie

- Mucites
- Atteinte des cheveux (alopécie, dépigmentation, modification de la texture, ....)
- Photosensibilisation
- Fissures
- Autre, Préciser : .....

4/ Comment jugez-vous votre capacité à conseiller le patient vis-à-vis de la prévention et de la gestion de ces effets indésirables :

	Insuffisant	Moyen	Bon	Très bon
Xérose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome main-pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Folliculite acnéiforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paronychie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mucites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte des cheveux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Photosensibilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fissures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5/ Eprenez-vous des difficultés pour évaluer l'importance et la gravité de ces effets indésirables ?

OUI  NON

6/ Pensez-vous avoir reçu une formation suffisante pour gérer les effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées ?

OUI  NON

7 / Si non, pour quelles raisons expliquer vous votre niveau de connaissance insuffisant ?

.....

.....

.....

8/ Avez-vous suivi des formations sur les thérapies ciblées durant les 5 dernières années ?

OUI  NON

9/ Si oui, par qui ?

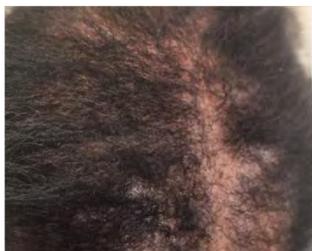
- Laboratoire
- Organisme de formation
- Université
- Autre, Préciser : .....

10/ Seriez-vous intéressé par des fiches d'information concernant la gestion des effets indésirables dermatologiques des patients sous thérapie ciblée ?

OUI       NON

## Annexe IV : Fiche Alopécie

# Alopécie (et modification des cheveux et des poils)



### Molécules inductrices

- **Anti-EGFR ou anti-MEK** : cetuximab, erlotinib, géfitinib, lapatinib, pertuzumab, panitumumab
- **Anti-angiogéniques** : sunitinib, pazopanib
- **Anti-RAF** : sorafénib, dabrafénib, vémurafénib, régorafénib

### Clinique

- Pas d'alopécie totale ( $\neq$  chimiothérapie)
- Alopécie modérée
- Apparition progressive sur plusieurs mois
- Repousse malgré la poursuite du traitement (inhibiteurs de RAF)
- **Anti-EGFR et anti-MEK** :
  - Alopécie bifrontale
  - Cheveux secs, fins, cassants, frisés
  - Trichomégalie, hypertrichose sourcils
  - Réversible à l'arrêt du traitement
- **Antiangiogéniques anti c-kit** :
  - Dépigmentation pilaire ou alternance hyper/hypo pigmentation (signe du drapeau)

### Prise en charge

- ✓ **Information et accompagnement du patient** :
  - Utiliser un shampooing doux et se laver moins souvent les cheveux
  - Ne pas brosser ou peigner trop souvent les cheveux, utiliser une brosse douce ou un peigne à dents espacées
  - Ne pas faire de défrisage, permanente ou coloration sans l'accord du médecin
  - Eviter l'utilisation de laque, gel et mousse coiffante
  - Eviter l'utilisation d'accessoires chauffants (sèche-cheveux, lisseurs, fer à friser)
  - Se couper les cheveux pour que la perte soit moins visible
- ✓ **Maquillage médical**
- ✓ **Prothèse capillaire/turban** à évoquer avec les patients
- ✓ **Minoxidil 2%** : pour favoriser la repousse

(Crédits photos : V. Sibaud)

# Fissures



## Molécules inductrices

- **Anti-EGFR** : cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib
- **Anti-MEK** : sélumétinib, tramétinib, cobemétinib
- **Survenue retardée** : plusieurs semaines après initiation du traitement

## Clinique

- Pulpe des doigts > articulations interphalangiennes > talons
- Profondeur variable
- Bords nets
- Douleur ++
- Peuvent persister durant tout le traitement
- Surinfection possible mais rare

## Prise en charge

- ✓ **Education du patient afin d'éviter les facteurs favorisants :**
  - Eviter les bains prolongés et trop chauds
  - Eviter l'utilisation de produits agressifs ou astringents (antiseptiques, alcools)
  - Porter des gants pour les activités quotidiennes
- ✓ **Prise en charge :**
  - **Emollients** : application à volonté sous pansement occlusif
  - **Kératolytiques** : propylène glycol 50%, acide salicylique 10%, urée 30-50% (pas dans la fissure -> douleur)
  - **Cicatrisants** : sucralfate (favorise la réparation), cuivre et zinc (limite le risque de surinfection)
  - **Pansements hydrocolloïdes**
  - **Cyanoacrylate liquide +++**
  - **Prise en charge podologique** : exérèse de l'hyperkératose péri-fissuraire
  - **Dermocorticoïdes** d'activité forte à très forte

(Crédits photos : V. Sibaud)

## Annexe VI : Fiche Folliculite acnéiforme

# Folliculite acnéiforme



### Molécules inductrices

- **Anti-EGFR** : cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, afatinib, lapatinib, vandétanib, pertuzumab. Les EGFR sont fortement exprimés dans l'épithélium sébacé.
- **Anti-MEK** : sélumétinib, tramétinib, cobimetinib
- **Inhibiteurs de m-TOR** : évérolimus, temsirolimus
- Survenue rapide : de quelques jours à 1 mois après initiation du traitement
- Véritable « effet attendu »

### Clinique

- Folliculite papulo-pustuleuse aseptique :
  - Lésions inflammatoires centrées sur le follicule pileux sur fond érythémateux
  - Différent de l'acné : pas de lésions rétentionnelles (comédons, microkystes)
- Sensation de brûlures, douleur, prurit
- Zones riches en glandes sébacées : visage, cuir chevelu, dos, poitrine
- Lésions affichantes (visage) : retentissement sur la qualité de vie en fonction de la sévérité des lésions
- Régression spontanée en quelques semaines (risque de séquelles)

### Prise en charge

- ✓ **Conseils** :
  - Utiliser des produits d'hygiène doux (pH proche de 5, sans savon, sans parfum, ni alcool, ni extrait de fruits ou de plantes -> syndet ou pain dermatologique)
  - Appliquer quotidiennement une crème émolliente
  - Sur les lésions inflammatoires, appliquer 1 à 2 fois par jour une crème à base de cuivre pour éviter la prolifération bactérienne et améliorer la cicatrisation
  - Maquillage médical
  - Ne pas « percer » les boutons
  - Ne pas faire de gommage pour ne pas irriter davantage la peau
  - Eviction/protection solaire (SPF 50+, anti UVA et UVB) à renouveler toutes les 2 heures lors des sorties extérieures, porter un chapeau, des vêtements couvrants et lunettes de soleil

**PAS de rétinoïdes, PAS de kératolytiques !!!**

Annexe VII : Fiche Mucites

# Mucites



## Molécules inductrices

- **Anti-EGFR** : cetuximab (10 à 30% des patients), erlotinib, géfitinib, panitumumab perzutumab, afatinib, lapatinib ;
- **Anti-angiogéniques** : sunitinib (20 à 38% des patients), pazopanib, sorafénib, axitinib, régorafénib ;
- **Inhibiteurs de mTOR** (40% des patients) : évérolimus, temsirolimus

## Clinique

- Ulcérations inflammatoires initialement circonscrites qui peuvent devenir diffuses et profondes, parfois associées à des pseudo-membranes
- Ulcérations aphtoïdes +++

## Prise en charge

- ✓ **Hygiène bucco-dentaire**
  - Réaliser un bilan bucco-dentaire avant l'initiation du traitement
  - Brossage minutieux et doux, de la gencive vers les dents, pendant au moins 3 minutes, après chaque repas, avec une brosse à dent souple (7 à 15/100°)
  - Nettoyage interdentaire avec brossettes spécifiques ou fil dentaire
  - Ne pas utiliser de brosse à dents électriques ou de cure-dents
  - Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif, sans additifs
  - Hydrater les lèvres ; prendre en charge la sécheresse buccale et maintenir une bonne salivation
  - Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau, des sorbets
  - Réaliser des bains de bouches non agressifs plusieurs fois par jour (bicarbonate de sodium à 1,4% ou sérum physiologique)
- ✓ **Alimentation**
  - Privilégier les liquides, les aliments froids, moelleux ou mixés (crèmes glacées, desserts lactés, légumes cuits ou en purée, ...)
  - Eviter les aliments trop chauds, durs ou croquants (noisettes chips, ...), les plats trop épicés, les aliments acides (agrumes, tomates, raisin, fraise, vinaigre, ...), les aliments irritants (gruyère, noix, ananas, ...), les aliments frits et/ou salés (biscuits apéritifs, cacahuètes, ...)
  - Boire beaucoup, au moins 2 litres par jour
  - Utilisation de CNO si retentissement nutritionnel
- ✓ **Antalgie** (locale ou systémique)
- ✓ **Eviter de boire de l'alcool et de fumer**

## Annexe VIII : Fiche Paronychie

# Paronychies



### Molécules inductrices

- **Anti-EGFR** : cetuximab, afatinib, erlotinib, gefitinib, panitumumab ;
  - **Anti-Mek** : tramétinib, sélumétinib, cobimétinib ;
  - **Inhibiteurs de mTOR** : évérolimus, sirolimus, temsirolimus
- Survenue retardée

### Clinique

- Atteinte hallux > orteil > doigts
- Aspect d'ongle incarné
- Associé ou non à un écoulement
- Lésions aseptiques mais surinfection fréquente
- Retentissement fonctionnel +++
- Douloureux +++
- Evolution progressive vers le granulome pyrogénique (apparence d'un bourgeon charnu) : tumeur vasculaire bénigne

### Prise en charge

- ✓ **Conseils** :
  - Se couper les ongles régulièrement, pas trop courts, droits et ne pas se ronger les ongles
  - Ne pas couper les cuticules ou arracher les petites peaux
  - Eviter les traumatismes unguéaux : port de gants, chaussures amples et confortables, chaussettes en coton
  - Limiter les immersions prolongées dans l'eau
  - Utiliser un vernis protecteur à base de silicium qui contient des filtres UV durant toute la durée du traitement et 6 semaines après son arrêt
  - Eviter les durcisseurs d'ongles, les dissolvants, les faux ongles, les irritants
  - Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles avec un émollient, en évitant tout traumatisme
  - Avoir une hygiène adaptée
- ✓ **Prise en charge** :
  - Antalgiques
  - Antiseptiques / antibiotiques si surinfection
  - Soins podologiques

Annexe IX : Fiche Photosensibilisation

# Photosensibilité



## Molécules inductrices

- Fréquent : vandétanib, vémurafénib
- Possible : imatinib, dasatinib

## Clinique

- Survenue sur zones photo-exposées (visage, décolleté, dos des mains, ...)
- Apparition parfois dès les premières minutes d'exposition solaire
- Aspect de coup de soleil intense (érythème, inflammation, prurit, brûlure, décollement cutané)
- Risque d'hyperpigmentation résiduelle +++

## Prise en charge

✓ **Education à la photoprotection :**

- Mesures physiques : porter des vêtements couvrants, lunettes de soleil, casquette ou chapeau
- Utilisation de photoprotecteurs externes UVA et UVB, d'indice élevé (SPF 50+),

hypoallergéniques, sans parfum, avec une application toutes les deux heures sur toutes les zones découvertes incluant le cou et le dos des mains

- Rappeler au patient que l'exposition à la lumière comprend l'exposition au soleil (UVB) mais aussi l'exposition aux UVA et inclut donc les expositions par temps couvert ou en hiver, les expositions indirectes (sous un parasol, à l'ombre) ou à travers les vitres (dans la maison ou derrière un pare-brise)

✓ **Dermocorticoïdes locaux**

(Crédits photos : V. Sibaud)

Annexe X : Fiche Syndrome main-pied

# Syndrome main-pied



## Molécules inductrices

- **Anti-angiogéniques** (VEGF, PDGF) : soréfénib (34%), axitinib (29%)
- **Inhibiteurs BRAF** : régorafénib (60%), vémurafénib (20%)

Physiopathologie : Inhibition réparation vasculaire -> inflammation locale

## Clinique

- Apparition rapide dès le début du traitement
- Dose-dépendant
- Atteinte plantes > paumes
- Lésions localisées, prédominant au niveau des zones de contact
- Toujours bilatéral mais pas forcément symétrique
- Hyperkératose douloureuse importante
- Dose-dépendant

## Prise en charge

- ✓ **Education du patient afin d'éviter les traumatismes**
  - Pas de marche prolongées, chaussures adaptées, chaussettes en coton
  - Soins podologiques préventifs ou à distance des poussées
  - Porter des gants pour les activités quotidiennes
  - Pas de bains trop chauds
- ✓ **Emollients**
  - Application 1 fois par jour
- ✓ **Kératolytiques si hyperkératose pré-existante**
  - Urée 10-30%, acide salicylique 2%, lactate ammonium
- ✓ **Dermocorticoïdes d'activité très forte**
  - Clobétasol +/- sous occlusion
- ✓ **Antalgie**
  - Locaux (lidocaïne patch), cooling, célécoxib

## Annexe XI : Fiche Xérose

(Crédits photos : V. Sibaud)

## Annexe XI : Fiche Xérose

# Xérose cutanée



### Molécules inductrices

- **Anti-EGFR +++** : cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib
  - Anti-angiogéniques : sorafénib, sunitinib
- Survenue retardée : 1-3 mois après initiation du traitement

### Clinique

- Peau rugueuse
- Fines squames : écailles
- Tiraillements, douleurs, prurit
- Eczéma astéatosique, fissuration, ichtyose (squames en écailles de poisson)
- Zone atteinte de taille variable, prédomine sur les membres et le tronc
- Sévérité croissante avec l'âge
- Atteinte possible des muqueuses

### Prise en charge

- ✓ **Education du patient**
  - Eviter les pièces surchauffées ou climatisées avec atmosphère très sèche et le passage chaud/froid
  - Privilégier les vêtements amples et légers en coton
  - Eviter les douches ou bains prolongés (plus de dix minutes) avec une eau trop chaude
  - Bien s'essuyer après le bain ; tamponner plutôt que frotter afin d'éviter les irritations
  - Attention à une hygiène trop fréquente (détériore la barrière épidermique)
  - Utiliser des produits d'hygiène adaptés : sans savon, ni parfum, ni alcool, avec un pH proche de 5.5 (syndet, pain dermatologique, huiles de douche)
  - Se protéger les mains avec des gants pour la vaisselle, le ménage ou le jardinage.
- ✓ **Emollients** à appliquer 2 fois par jour, +/- actifs kératolytiques faibles (urée < 15%)
- ✓ Si la xérose touche les muqueuses : stick labial, gel buccal, larmes artificielles (porteurs de lentilles+++)

(Crédits photos : V. Sibaud)

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) - Institut National du cancer, Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et des chiffres. 2015
- (2) - Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015*. Institut de veille sanitaire, 2015.
- (3) - Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p., s.d.
- (4) - Belot A, et al. «Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.» *Epidemiol Journal Public Health*, 2008;56(3);159-75. Epub 2008 Jun 10.
- (5) Beck F, Guignard R, Richard JB, Wilquin JL, Peretti-Watel P. «Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France,» *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2011;20-21:230-3.
- (6) - Institut National du Cancer. «Survie attendue des patients atteints de cancers : état des lieux 2010.» avril 2010.
- (7) - Hoerni B, Robert J, Tubiana M. *Dictionnaire humanisé des cancers*. Paris, France: Éditions Frison-Roche, 2011. 607 p.
- (8) - Laboratoire Roche. 2013. [http://www.roche.fr/content/dam/roche\\_france/fr\\_FR/fiches-info-patients/Cancer%20les%20différents%20types%20de%20traitements.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/fiches-info-patients/Cancer%20les%20différents%20types%20de%20traitements.pdf).
- (9) - La ligue contre le cancer. 2009. <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>.
- (10) - Chauvergne J, Hoerni B. *Chimiothérapie anticancéreuse*. Paris, France: Masson; 2001. 103 p, s.d.
- (11) - CAZIN J-L, ROBERT J. *Principes des traitements anticancéreux. Anticancéreux: utilisation pratique*. 6ème édition. Dossier du CNHIM; 2008. , s.d.
- (12) - Méric J-B, Zelek L, Khayat D. *Guide pratique de cancérologie*. Paris, France: Masson, 2004. 309 p. .
- (13) - Blanchard P, Zeitoun J-D, Lefèvre J. *Cancérologie, oncologie*. Paris, France: Vernazobres Grego, 2011. 219 p.
- (14) - Axel Kahn et Sylvie Gisselbrecht. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*. John Libbey Eutotext, 2007.
- (15) - Institut national du cancer. «Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etat des lieux et enjeux.» Juillet 2016.

- (16) - [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). s.d. <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision>.
- (17) - Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation. Cell.* 2011 ; 100 : 57-70
- (18) - E., Raymond. *Le concept de cible en cancérologie.* John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.
- (19) - Jacot, Dr William. *Les Thérapies Ciblées les plus utilisées dans les traitements anticancéreux.* Montpellier, 2014.
- (20) - <http://www.arcagy.org>. s.d. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees>.
- (21) - Thibaud Valentin, Delphine Bonnet, Rosine Guimbaud. «Thérapeutiques ciblées : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF.» *John Libbey Eurotext* 18 (mai-juin 2011).
- (22) - Kohler G, Milstein C. « Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.» *Nature*, 1975: 256 : 495-7
- (23) - Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. «Chimeric human antibody molecules : mouse antigen-binding domains with human constant region domains.» *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984: 81 : 6851-5
- (24) - Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. «Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape.» *J Clin Oncol*, 2010: 28 : 4390-9.
- (25) - Arora A, Scholar EM. «Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy.» *J Pharmacol Exp Ther*, 2005: 315:971-9.
- (26) - 2011, Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Bull Cancer (Paris)*, et 98:1321-. «Les inhibiteurs de tyrosine kinase.» *Bull Cancer*, 2011: 98:1321-34.
- (27) - Pintaud G, Lejarre F, Ternant D, et al. «Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure.» *Thérapie* 2009; 64: 1-7, s.d.
- (28) - « EGFR et VEGF : 2 voies essentielles et distinctes de la croissance tumorale.» Document du Laboratoire Roche, Neuilly sur Seine Cedex, 2007. , s.d.
- (29) - Ellis LM, Hicklin DJ. «VEGF-targeted therapy: mechanisms of antitumour tumour activity.» *Nat Rev Cancer* , 2008: 8 : 579-91.
- (30) - Winder T, Lenz HJ. «Vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling pathways as therapeutic targets for colorectal cancer.» *Gastroenterology* , 2010 : 138 : 2163-76.
- (31) - Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. « The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy.» *Nat Rev Cancer*, 2004 May;4(5):361-70.
- (32) - Bianco R, Gelardi T, Damiano V, Ciardiello F, Tortora G. «Mechanisms of resistance to EGFR inhibitors.» *Targeted Oncology*, 2007;2(1):31-7.

- (33) - Azuma M, Danenberg KD, Iqbal S, El-Khoueiry A, Zhang W, Yang D, et al. «Epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor receptor variant III gene expression in metastatic colorectal cancer.» *Clin Colorectal Cancer*, 2006 Sep;6(3) : 214-8
- (34) - J, Schlessinger. «Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor.» *Cell*. 2002 Sep 20;110(6):669-72. , s.d
- (35) - Krall JA, Beyer EM, MacBeath G. «High- and low-affinity epidermal growth factor receptor-ligand interactions activate distinct signaling pathways.» *PLoS One*. , 2011;6(1):e15945.
- (36) - FERON JG, ROUMIEUX M, POCARD M, ET AL. «Angiogenèse normale et tumorale.» *Journal de chirurgie viscérale*, 2007: 144 (HS3): 3-6.
- (37) - COUFFINHAL T, DUFOURCQ P, DARET D, ET AL. «Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques.» *Revue de médecine interne*, 2001: vol.22: 1064-1082.
- (38) - Billefont B, Méric J-B, Izzedine H, Taillade L, Sultan-Amar V, Rixe O. «Angiogenèse et cancer du rein.» *Bull Cancer (Paris)*, 2007 ; 94:232–40.
- (39) - Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond É. «Actualités sur la voie mTOR et ses inhibiteurs.» *Bull Cancer (Paris)*, 2009 ; 96:87–94
- (40) - Polivka Jr. J, Janku F. «Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway.» *Pharmacol Ther*, 2014 ; 142:164–75.
- (41) - McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM. «Anatomy and organization of human skin.» *Rook's textbook of dermatology*, 2004 : 3 1-3.84.
- (42) - Proksh E, Brandner JM, Jensen JM. «The skin : an indispensable barrier.» *Exp Dermatol* , 2008 : 17 : 1063-72.
- (43) - Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, De Vita F, Castellano P, Orditura M, Imperatore V, La Mura A, La Manna G, Pinto M, Catalano G, Pignatelli C, Ciardiello F. «Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery.» *Ann Surg Oncol*, 2006 : 13 823–35.
- (44) - Yeagar CE, Olsen EA. «Treatment of chemotherapy - induced alopecia.» *Dermatol Ther*, 2011: 432-42.
- (45) - Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ. «Dermatologic side effect with the epidermal growth factor receptor inhibitors.» *J Am Acad Dermatol* , 2006: 55 : 657-70.
- (46) - Paus R, Haslam I, Sharov AA, Botcharev VA. «Pathobiology of chemotherapy induced hair loss.» *Lancet Oncol* , 2013 : 14 : 50-9.
- (47) - <http://www.bellebien.fr/#/home>. *belle et bien pour les femmes face au cancer*. s.d.
- (48) - Kyllö RL, Anadkat MJ. «Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents.» *Semin Cutan Med Surg*, 2014 : 33 : 28-39.
- (49) - Peggy A. Wu, Yevgeniy Balagula, Mario E. Lacouture, et al. «Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. » *Current Opinion in Oncology* , 2011, 23 (4) : 343-51

- (50) - Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A. «Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking antibodies.» *Lancet Oncol*, 2005 : 6 : 491-500.
- (51) - Dr Caroline Robert, Jean-Charles Soria, Alain Spatz, Axel Le Cesne, David Malka, Patricia Pautier, Janine Wechsler, Catherine Lhomme, Bernard Escudier, Valérie Boige, Jean-Pierre Armand, Thierry L. «Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies.» *The Lancet Oncology* 9 (January 2008).
- (52) - [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf). s.d.
- (53) – C. Gridelli, P. Maione, D. Amoroso, et al. « Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting. .» *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 2008, 66 (2) : 155-62.
- (54) - Tsimboukis S., Merikas I., Karapanagiotou E. et al. «Erlotinib-induced skin rash in patients with non–small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management.» *Clinical Lung Cancer*, 2009 : 10 (2) : 106-11
- (55) - Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB et Al. «Clinica practice guidelines for the prevention and reatment of EGFR inhibitor-asociated dermatologic toxicities.» *Support Care Cancer*, 2011 : 19 : 1079-95.
- (56) - Sibaud V et. «Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. .» *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2014;141:354-63
- (57) – Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcia M, Pachon\_Ibanez J. «Cancer treatment-induced oral mucositis : a critical review.» *Int J Oral Max-illofac Surg*, 2012: 41 : 225-38
- (58) - Jensen SB, Peterson DE. «Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research.» *J Oral Pathol Med*, 2014;43(2):81-90.
- (59) - Kintzel P E et. « Management of Oral Mucositis in Cancer Patients. » *Clinical Oncology News*, 2011:1-7.
- (60) - MASCC/ISOO, Lalla RV et al. «clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy.» *Cancer* , 2014 ; 120(10) : 1453-61.
- (61) - Piraccini BM, Alessandrini A. «Drug realated nail disease.» *Clin dermatol*, 2013: 67 : 400-8.
- (62)- Bahleda R., Besse B., Barlesi F. et al. « Thérapies moléculaires ciblées en oncologie thoracique.» *John Libbey Eurotext Montrouge*, 2008.
- (63) - P, Fox. «Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy.» *J Am Acad Dermatol*, 2007: 56 : 460-5
- (64) - C, Robert. « Effets secondaires cutanés des molécules anti-angiogéniques. » *Bulletin du Cancer*, 2007 : 94 (numéro spécial) : S260-64.
- (65) - Dimitris R, Ralph D. «Management of simple brittle nails.» *Dermatol Ther*, 2012 : 25 : 569-73
- (66) - Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. «Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents.» *J Am Acad Dermatol* , 1995 : 33 : 551-73

- (67) - Chang CG, Chang JWC, HUI CY, Yang CH. «Severe photosensitivity reaction to vandetanib.» *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : 114-5.
- (68) - R, Prussick. «Adverse cutaneous reactions to chemotherapeutic agents cytokine therapy.» *Semin Cutan Med Surg*, 1996 ; 5 : 267-76.
- (69) - Sanborn RE, Sauer DA. *Cutaneous reactions to chemotherapy : commonly seen, less describes, little understood.* *Dermatol Clin*, 2008 ; 26 : 103-19.
- (70) - Nagore E, Insa A, Sanmartin O. «Antineoplastic therapy-induced hand-foot syndrome. Incidence, recognition and management.» *AM J Clin Dermatol*, 2000 ; 1 : 225-34.
- (71) - Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. «Cutaneous adverse effects of targeted therapies.» *Journal American Academy of Dermatology*, 2015 ; 72(2):221-36.
- (72) - Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. «Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes : a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management.» *J Am Acad Dermatol*, 2014 ; 71 ; 787-94.
- (73) - Scheithauer W, Blum J. «Coming to grips with hand-foot syndrome.» *Oncology*, 2004 ; 18 : 1161-73.
- (74) - Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, Weiss RB. «Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.» *Ann Intern Med* 1989, 15111 : 688-9.
- (75) - J. Autier, C. Mateus, J. Wechsler, et al. «Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib.» *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008, 135 (2) : 148-53.
- (76) - Sarah E. Dick, Glen H. Crawford. « Managing cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) inhibitors.» *Community oncology*, 2005, 2 : 492-96.
- (77) - Segaeert S, Van Cutsem E. «Clinical signs, physiopathology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors.» *An Oncol*, 2005: 16 : 1425-33.
- (78) - Ziemer M, Elsner P, Beradesca E. «Functional assessment of a skin care system in patients on chemotherapy.» *Skin Pharmacol Physiol*, 2007 : 20 : 253-9.
- (79) - RB., Dangel. «Pruritus and cancer.» *Oncol Nurs Forum*, s.d.
- (80) - Eng Hooi Tan, Chan A. « Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors.» *The Annals of Pharmacotherapy*, 2009 : 43 (10) : 1658-66.
- (81) - S. Lawton. «Skin barrier function and use of emollients in dermatological nursing.» *BR J Nurs*, 2007 : 16 : 712.
- (82) - M., Loden. «Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders.» *Am J Clin Dermatol*, 2003 : 4 : 771-88.
- (83) - Vincent Sibaud, Jean-Pierre Delord, Caroline Robert. *Dermatologie des traitements anticancéreux - Guide pratique.* Privat2014, s.d.

## **RESUMÉ en anglais**

The development of targeted therapies represents a major therapeutic advance in oncology. The availability of these drugs in drug stores places the pharmacist at the heart of the management of the cancer patients and gives him new responsibilities. Although these new molecules are more specific to the cancer cell than conventional chemotherapies, they are not provided free of side effects and expose the patient to significant skin toxicity. In order to better assist these patients, pharmacists must have sufficient professional training.

**AUTEUR : MAS Elodie**

**TITRE : PRISE EN CHARGE DERMATOLOGIQUE A L'OFFICINE DES PATIENTS  
SOUS THERAPIE CIBLEE ANTICANCEREUSE**

**DIRECTEUR DE THESE : FERNANDEZ VIDAL Anne**

---

**RESUME en français**

Le développement des thérapies ciblées représente une grande avancée thérapeutique en oncologie. La disponibilité de ces médicaments à l'officine place le pharmacien au cœur de la prise en charge du patient cancéreux et le dote de nouvelles responsabilités. Bien que ces nouvelles molécules soient plus spécifiques de la cellule cancéreuse par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, elles ne sont pas pour autant dépourvues d'effets secondaires et exposent le patient à une toxicité cutanée importante. Afin d'accompagner au mieux ces patients, le pharmacien d'officine doit avoir une formation suffisante.

---

**TITRE et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**MOTS-CLES : Thérapies ciblées – Toxicité cutanée – Prise en charge dermatologique – Education thérapeutique**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

**Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX 9**